

# Penicilline in der Veterinärmedizin : eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im Arzneimittelinformationssystem CliniPharm

## Abstract

Das Institut für Veterinärpharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich lancierte im Jahre 1988 das Projekt CliniPharm/CliniTox, ein computerunterstütztes Informationssystem für die veterinärmedizinische Pharmakotherapie und Toxikologie, das seither laufend erweitert und aktualisiert wird. Ziel dieser Dissertation war es, die Wirkstoffklasse der veterinärmedizinisch bedeutsamen Penicilline in diese Datenbank zu integrieren. Die Daten stammen aus Publikationen sowie pharmakologischen und klinischen Referenzbüchern und wurden bezüglich ihrer Relevanz evaluiert. Eigenschaften und Wirkungen, welche für die meisten Substanzen dieser Wirkstoffklasse gültig sind, werden unter dem Titel „Penicillin G“, der Muttersubstanz aller Penicilline, beschrieben. Dieses System, welches auf der Internetseite <http://www.clinipharm.ch> jederzeit abrufbar ist, ermöglicht den Tierärztinnen und Tierärzten den schnellen Zugriff auf aktuelle und fundierte Fachinformationen zu Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanzen.

In 1988, the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich launched the project CliniPharm/CliniTox, a computer based data system for pharmacotherapy and clinical toxicology in veterinary medicine, which has been extended and updated continuously since then. The goal of the present doctoral thesis was the integration of the Penicillins substance group into the database. The evaluated data originate from journals and clinical literature. Properties and effects that are valid for most of the penicillins are described in the chapter named "Penicillin G", the original substance of all Penicillins. The database <http://www.clinipharm.ch> is accessible at all times and enables practicing veterinarians fast access to actual and substantiated information about the mode of action and possible applications of these agents.

Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie  
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Direktor: Prof. Dr. F. R. Althaus

Arbeit unter der Leitung von Dr. Daniel Demuth und Dr. Cedric Müntener

---

**Penicilline in der Veterinärmedizin:  
Eine klinisch-pharmakologische Evaluation mit Integration der Ergebnisse im  
Arzneimittelinformationssystem CliniPharm**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von  
**Ursina Haltinner**  
Tierärztin  
von Eichberg (SG)

genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. Felix R. Althaus, Referent  
Prof. Dr. Max M. Wittenbrink, Korreferent

Zürich 2007

Zentralstelle der Studentenschaft

<b>1</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....</b>	<b>5</b>
2.1.1	Das Tierarzneimittelkompendium .....	5
2.1.2	CliniPharm (Wirkstoffdatenbank).....	6
2.1.3	CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank) .....	7
2.1.4	Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes .....	7
<b>3</b>	<b>ZIELSETZUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL.....</b>	<b>9</b>
4.1	Hardware .....	9
4.2	Software.....	9
4.3	Literaturdatenbanken .....	9
<b>5</b>	<b>METHODEN DER DATENVERARBEITUNG .....</b>	<b>10</b>
5.1	Auswahlkriterien der Wirkstoffe .....	10
5.2	Datenerhebung .....	10
5.3	Extraktion und Evaluation der Daten .....	11
5.4	Aufbau der Literaturdatenbank .....	11
5.5	Dateneingabe und Formatierung.....	11
5.6	Eingabe von Dosierungsempfehlungen .....	16
5.7	Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten.....	17
5.8	Multiparametrische Suchfunktionen .....	17
<b>6</b>	<b>PENICILLINE WIRKSTOFFGRUNDLAGEN .....</b>	<b>19</b>
6.1	Einteilung der Penicilline .....	19
6.2	Wirkungsmechanismus.....	20
6.3	Pharmakologie .....	20
6.3.1	Natürliche Penicilline .....	20
6.3.2	Aminopenicilline .....	20
6.3.3	Penicillinase-stabile Penicilline.....	21
6.3.4	Isoxazolympenicilline.....	21
6.3.5	Acylaminopenicilline (syn. Ureidopenicilline, Acylureidopenicilline) ..	21
6.3.6	Carboxypenicilline .....	22
6.3.7	Wichtige Effekte der Penicilline .....	22
6.3.8	Immunmodulatorische Effekte.....	23
6.3.9	Resistenzen .....	23

<b>6.4</b>	<b>Pharmakokinetik .....</b>	<b>25</b>
6.4.1	Absorption .....	25
6.4.2	Verteilung .....	25
6.4.3	In-vitro-Degradation und Metabolismus.....	26
6.4.4	Elimination.....	26
6.4.5	Plasmaproteinbindung.....	26
<b>6.5</b>	<b>Indikationen der Penicilline .....</b>	<b>26</b>
6.5.1	Sepsis .....	26
6.5.2	Infektion der Harnwege .....	27
6.5.3	Hautinfektionen, Pyodermien .....	27
6.5.4	Mastitis .....	27
6.5.5	Bewegungsapparat .....	27
6.5.6	Infektion des Respirationstraktes .....	27
6.5.7	Nervensystem .....	28
<b>6.6</b>	<b>Kontraindikationen .....</b>	<b>28</b>
6.6.1	Nagetiere.....	28
6.6.2	Überempfindlichkeit.....	28
6.6.3	Nierenschädigung .....	28
6.6.4	Orale Applikation bei ruminierenden Tieren und Pferden.....	28
<b>6.7</b>	<b>Unerwünschte Wirkungen.....</b>	<b>29</b>
6.7.1	Lokale Nebenwirkungen.....	29
6.7.2	Gastrointestinaltrakt .....	29
6.7.3	Hämatopoetisches System.....	29
6.7.4	Hämostastestörungen .....	29
6.7.5	Überempfindlichkeit.....	30
6.7.6	Blutchemie .....	30
6.7.7	Leber .....	31
6.7.8	ZNS .....	31
<b>6.8</b>	<b>Toxizität .....</b>	<b>31</b>
<b>6.9</b>	<b>Interaktionen .....</b>	<b>31</b>
6.9.1	Antibiotika.....	31
6.9.2	Enzyminduktoren .....	32
6.9.3	Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung ("Displacers") .....	32
6.9.4	Warfarin.....	33
6.9.5	Wirkstoffe mit renaler tubulärer Sekretion .....	33
<b>7</b>	<b>RESULTATE.....</b>	<b>34</b>
<b>7.1</b>	<b>Anwendung der Wirkstoffdatenbank .....</b>	<b>34</b>
7.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens .....	35



---

7.1.2	Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste .....	37
7.1.3	Suche mittels Wirkstoffklasse.....	38
7.1.4	Multiparametrische Suche.....	39
<b>7.2</b>	<b>Anwendungsbeispiele .....</b>	<b>41</b>
7.2.1	Fall 1 .....	41
7.2.2	Fall 2 .....	45
<b>8</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>49</b>
8.1	CliniPharm/CliniTox.....	49
8.2	Zielpublikum.....	49
8.3	Vorteile von CliniPharm/CliniTox .....	49
8.4	Relevanz von CliniPharm/CliniTox.....	49
	<b>GLOSSAR.....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>53</b>
<b>10</b>	<b>DANKESADRESSEN .....</b>	<b>70</b>

# 1 Zusammenfassung

Das Institut für Veterinärpharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich lancierte im Jahre 1988 das Projekt CliniPharm/CliniTox, ein computerunterstütztes Informationssystem für die veterinärmedizinische Pharmakotherapie und Toxikologie, das seither laufend erweitert und aktualisiert wird. Ziel dieser Dissertation war es, die Wirkstoffklasse der veterinärmedizinisch bedeutsamen Penicilline in diese Datenbank zu integrieren. Die Daten stammen aus Publikationen sowie pharmakologischen und klinischen Referenzbüchern und wurden bezüglich ihrer Relevanz evaluiert. Eigenschaften und Wirkungen, welche für die meisten Substanzen dieser Wirkstoffklasse gültig sind, werden unter dem Titel „Penicillin G“, der Muttersubstanz aller Penicilline, beschrieben.

Dieses System, welches auf der Internetseite <http://www.clinipharm.ch> jederzeit abrufbar ist, ermöglicht den Tierärztinnen und Tierärzten den schnellen Zugriff auf aktuelle und fundierte Fachinformationen zu Wirkungsweisen und Anwendungsmöglichkeiten dieser Substanzen.

## Summary

In 1988, the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the University of Zurich launched the project CliniPharm/CliniTox, a computer based data system for pharmacotherapy and clinical toxicology in veterinary medicine, which has been extended and updated continuously since then. The goal of the present doctoral thesis was the integration of the Penicillins substance group into the database. The evaluated data originate from journals and clinical literature. Properties and effects that are valid for most of the penicillins are described in the chapter named “Penicillin G”, the original substance of all penicillins.

The database is accessible at all times and enables practicing veterinarians fast access to actual and substantiated information about the mode of action and possible applications of these agents.

## 2 Einleitung

### 2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Aufgrund einer immer grösser werdenden Daten- und Informationsmenge ist es für die praktizierenden Tierärzte schwierig, einen Überblick über die neusten Wirkstoffdaten und therapeutischen Möglichkeiten zu erlangen. Aus diesem Grund wurde im Jahre 1988 am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie unter der Leitung von Prof. Dr. Felix R. Althaus das Projekt CliniPharm, ein computergestütztes Informationssystem für die Pharmakotherapie in der Veterinärmedizin, geschaffen, welches 1997 mit einem klinisch-toxikologischen Teil (CliniTox) erweitert wurde. Als Basis dienen Daten aus Fachbüchern und Publikationen, welche laufend erweitert und aktualisiert werden. Diese Datenbank ermöglicht den Tierärztinnen und Tierärzten einen ständigen Zugriff auf veterinärmedizinisch relevante Daten und dient als Entscheidungshilfe bei pharmakologischen und toxikologischen Fragen. Die Informationen sind jederzeit auf <http://www.vetpharm.uzh.ch> oder <http://www.clinipharm.ch> beziehungsweise <http://www.clinitox.ch> abrufbar. Im Jahre 2007 wurden rund 6.25 Mio. Zugriffe verzeichnet.

Zur Zeit umfasst CliniPharm/CliniTox folgende Module:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz
- CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)
- Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes

#### 2.1.1 Das Tierarzneimittelkompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz beinhaltet die genehmigten Arzneimittelinformationen aller in der Schweiz zugelassenen Tierarzneimittel und Immunbiologika, sowie Daten über weitere Veterinärprodukte wie Futtermittel, Futterzusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel, Diagnostika und einige Insektizide. Das TAK wird vom Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) in Bern und dem Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI) in Mithrasen herausgegeben. Neben der Buchform, welche von der Gesellschaft Schweizer Tierärzte (GST) vertrieben wird, existiert seit 1996 auch eine Internetversion, welche unter <http://www.tierarzneimittel.ch> abgerufen werden kann und laufend aktualisiert wird. Im Jahre 2007 wurden hier 3.75 Mio. Zugriffe registriert.

### 2.1.2 CliniPharm (Wirkstoffdatenbank)

Die Wirkstoffdatenbank CliniPharm dient als Informationsquelle für therapeutische Substanzen, die in der Veterinärmedizin verwendet werden. Die Daten werden aus Publikationen und Fachbüchern zusammengetragen, evaluiert und in folgende Rubriken unterteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen
- Grenzwerte/Wirkstoffverbote

Seit die Umwidmung von zugelassenen Arzneimitteln in der Verordnung über die Tierarzneimittel (TAMV) vom 18. August 2004 gesetzlich geregelt wurde, haben Daten von zugelassenen humanmedizinischen Wirkstoffen auch im veterinärmedizinischen Bereich zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Datenbank enthält deshalb Fachinformationen über folgende Wirkstoffe:

- In der Schweiz zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene veterinärmedizinische Wirkstoffe
- In der Schweiz zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind
- Im Ausland (hauptsächlich in der EU und den USA) zugelassene humanmedizinische Wirkstoffe, für welche Dosierungen im veterinärmedizinischen Bereich bekannt sind

Die Datenbank bietet den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten umfassende Informationen über aktuelle Forschungsergebnisse betreffend der Pharmakotherapie von Kleintieren, Nutztieren, Pferden und Heimtieren. Eine multiparametrische Suchfunktion und weiterführende Links ermöglichen dem Anwender ein schnelles und gezieltes Auffinden der gewünschten Daten.

### **2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)**

CliniTox ist ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Haus- und Nutztieren und ist in die folgenden Bereiche unterteilt:

- Datenbank Giftsubstanzen
- Datenbank Giftpflanzen
- Datenbank Vergiftungssymptome
- Generelles Management von Vergiftungsfällen

Durch Eingabe von Vergiftungssymptomen, Laborwerten und Sektionsbefunden erhält der Benutzer eine Liste mit allen in Frage kommenden Giftsubstanzen und -pflanzen sowie ausführliche Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen. Das System umfasst zur Zeit Daten zu potentiellen Vergiftungen bei Kleintieren, Wiederkäuern, Schweinen und Pferden.

Die Giftpflanzenbank, welche Daten zu über 200 Giftpflanzen enthält, bietet neben veterinärmedizinischen Informationen auch Angaben über die Botanik, sowie Bilder der verschiedenen Pflanzen. Die Suche nach einer Pflanze kann sowohl nach botanischen Merkmalen als auch nach wissenschaftlichen Namen sowie den gebräuchlichen deutschen, französischen, italienischen und englischen Namen erfolgen.

### **2.1.4 Programm zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes**

Im Rahmen einer Dissertation im Jahr 2004 wurde ein Programm entwickelt, das den Wirkstoffverlauf von verschiedenen Substanzen simuliert. Zur Zeit kann das Simulationsprogramm für 6 Wirkstoffe angewendet werden.

### 3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation besteht darin, der praktizierenden Tierärztin und dem praktizierenden Tierarzt klinisch-pharmakologische Daten über die veterinärmedizinisch bedeutsamen Penicilline zu bieten. Es wurden alle für die Veterinärmedizin zugelassenen Substanzen, aber auch Wirkstoffe, welche in humanmedizinischen Produkten verwendet werden, bearbeitet. Die Daten wurden aus Publikationen und der Fachliteratur bezogen, kritisch bewertet, zusammengefasst und für den Anwender in übersichtlicher Form in die Wirkstoffdatenbank integriert. Jede Aussage ist mit der entsprechenden Literaturreferenz verknüpft, so dass der Benutzer jederzeit die Angaben verifizieren kann. Die Informationen sind auf dem Internet unter <http://www.clinipharm.ch> abrufbar.

Folgende Substanzen wurden bearbeitet (die *kursiv* gedruckten Wirkstoffe sind in veterinärmedizinischen Produkten enthalten, die in der Schweiz zugelassen sind):

- **Natürliche Penicilline**  
*Penicillin G* (inklusive Derivate: *Procain-Penicillin G*, *Benzathin-Penicillin G*), *Penethamat* (Ester des Penicillin G), Penicillin V
- **Aminopenicilline**  
*Ampicillin*, *Amoxicillin*, Bacampicillin, Pivampicillin, Talampicillin
- **Penicillinase-stabile Penicilline**  
*Methicillin*, *Nafcillin*
- **Isoxazolympenicilline**  
*Oxacillin*, *Cloxacillin*, Dicloxacillin
- **Acylaminopenicilline**  
*Piperacillin*
- **Carboxypenicilline**  
*Carbenicillin* (inklusive Derivat: *Carbenicillin-Indanyl* syn: *Carindacillin*), *Ticarcillin*
- **$\beta$ -Laktamase-Hemmer**  
*Clavulansäure*, Tazobactam

## **4 Material**

### **4.1 Hardware**

#### **Workstation**

Miditower:	Intel Pentium IV, 2.8 GHz, 512 MB RAM, 80 GB HD
Betriebssystem:	Microsoft Windows XP Professional SP2
Netzwerkprotokoll:	TCP/IP

#### **Projektserver CliniPharm**

IBM eServer, xSeries 220:	Dual Intel Pentium III, 1 GHz, 2.3 GB RAM
Betriebssystem:	Novell Netware 6.5 SP6
Netzwerkprotokolle:	TCP/IP, NFS, AFP

#### **Drucker**

Xerox DocuPrint N2125  
Xerox Phaser 8550 DP

### **4.2 Software**

Microsoft Office 2003 SP2  
PARADOX 4.5 für DOS  
Firefox 2.0  
Microsoft Internet Explorer 7.0

### **4.3 Literaturdatenbanken**

#### **PubMed**

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894  
Internetadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

#### **OVID**

OVID Technologies, Inc. New York  
Datenbank des Rechenzentrums der Universität Zürich  
Internetadresse: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

## 5 Methoden der Datenverarbeitung

### 5.1 Auswahlkriterien der Wirkstoffe

Penicilline gehören zu den ältesten antimikrobiell wirksamen Substanzen. Sie werden anhand ihrer Herkunft und strukturellen Zugehörigkeit in verschiedene Gruppen unterteilt (Fichtl 2005b). Durch Veränderung und Austausch der Seitenketten an der 6-Aminopenizillansäure, der Basisstruktur der Penicilline, wurden viele verschiedene Derivate entwickelt, welche aber nicht alle von medizinischer Bedeutung sind (Trolldenier 1977). Aus einer Liste mit allen in der Literatur erwähnten Penicilline wurden deshalb diejenigen Wirkstoffe ausgewählt, deren Anwendung in der Veterinärmedizin in mindestens einer der folgenden Quellen erwähnt wird:

- Tierarzneimittelkompendium der Schweiz
- Plumb: Veterinary Drug Handbook
- EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – Veterinary Medicinal Products
- Löscher, Ungemach, Kroger: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
- Pub Med, U.S. National Library of Medicine

### 5.2 Datenerhebung

In einem ersten Schritt erfolgte eine ausführliche Literatursuche. Dabei wurden einerseits Fachbücher aus dem Bereich der allgemeinen und speziellen Pharmakologie, aber auch aus den Bereichen Toxikologie sowie klinischer Anwendung ausgewählt. Die Datensuche aus Publikationen wurde mittels Literaturdatenbanken im Internet (PubMed- und OVID-Literaturdatenbank) durchgeführt. Neben englischen Literaturquellen wurden zum Teil auch deutsch-, französisch-, italienisch- und russischsprachige Publikationen verwendet. Dabei erfolgte die Suche nach folgenden Kriterien:

- Wirkstoff und entsprechende Tierart (Hund, Katze, Pferd, Rind/Kuh, Schaf, Ziege, Schwein)
- Wirkstoff und entsprechende Rubrik (Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikation, Dosierung, Kontraindikation, unerwünschte Wirkung, Toxizität, Interaktion)

Die Angaben zu chemischen Eigenschaften wurden unter anderem aus dem Merck Index sowie den Internetdatenbanken Chemsis (<http://www.chem.sis.nlm.nih.gov>) und Chemfinder (<http://www.chemfinder.com>) entnommen.



### 5.3 Extraktion und Evaluation der Daten

Aus der gesammelten Literatur wurden die veterinärmedizinisch relevanten Informationen extrahiert und kritisch bewertet. Alle Daten wurden einer der folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität
- Interaktionen

Dabei wurden Aussagen und Resultate, welche wiederholt vorkamen und somit eindeutige Schlussfolgerungen zuließen, stärker gewichtet als Einzelarbeiten. Bei Wirkstoffen, wo nur wenig veterinärmedizinische Daten zur Verfügung standen, wurde auf Daten aus dem humanmedizinischen Bereich zurückgegriffen und entsprechend vermerkt.

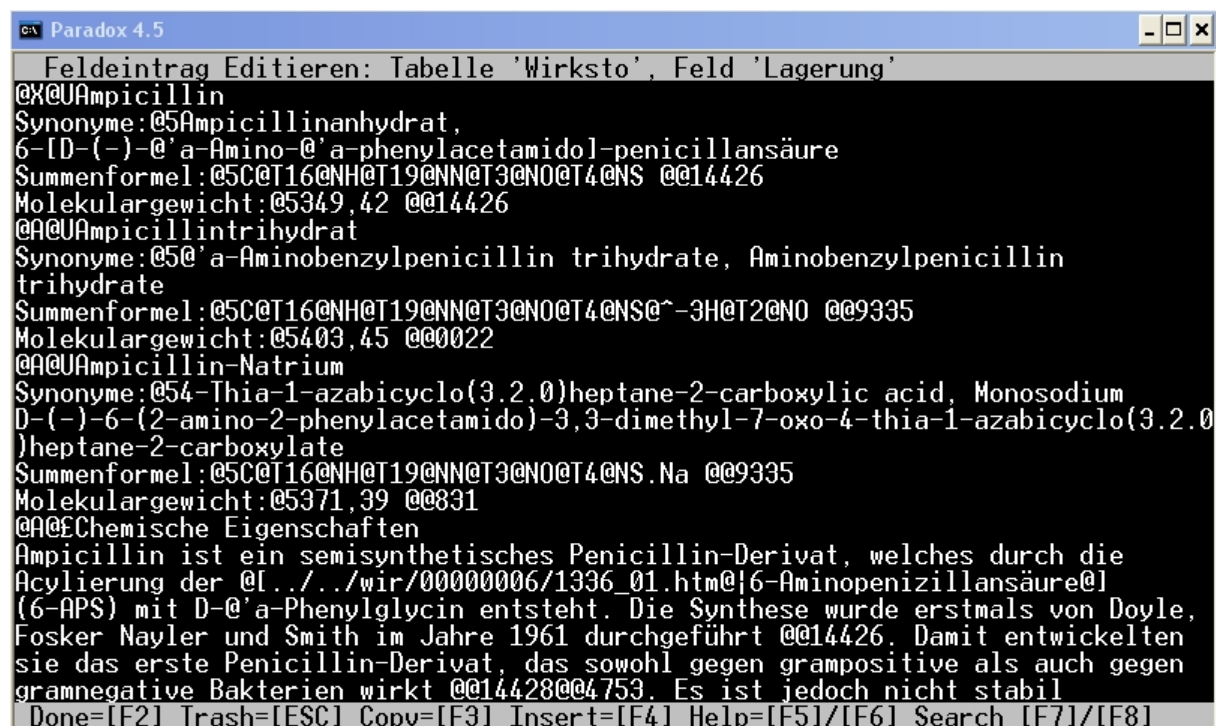
### 5.4 Aufbau der Literaturdatenbank

Jede verwendete Publikation, Monographie und jedes Kapitel aus einem Fachbuch wurde in der Literaturdatenbank eingegeben und mit einer Referenznummer versehen. Beim Verfassen des Textes musste so nur die entsprechende Referenznummer eingegeben werden, welche dann auf der Webseite automatisch mit dem dazugehörigen Eintrag in der Literaturdatenbank verknüpft wurde. Über einen Link hat der Benutzer so Zugriff auf die gesamte Literaturangabe inklusive Zusammenfassung, sofern diese verfügbar ist.

### 5.5 Dateneingabe und Formatierung

Die ausgewählten Daten zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zunächst als Text in einem Worddokument erfasst und danach in die entsprechende Rubrik der mittels Software „Paradox“ entwickelten Datenbank übertragen (*Abbildung 1*). Entsprechende Formatierungsbefehle (Formatierungs-Tags) wurden bereits im Word verwendet, um schlussendlich eine einheitliche und übersichtliche Darstellung jedes Wirkstoffeintrages im Internet zu gewährleisten (Titel, Abstände, Fett- und Kursivschrift, Tabellen, Links etc.). Die Daten können aus der Datenbank in ein HTML-Dokument (*Abbildung 2*), d.h. als Webseite, exportiert, oder zu Korrekturzwecken als Word-Dokument (*Abbildung 3*) dargestellt werden. Während

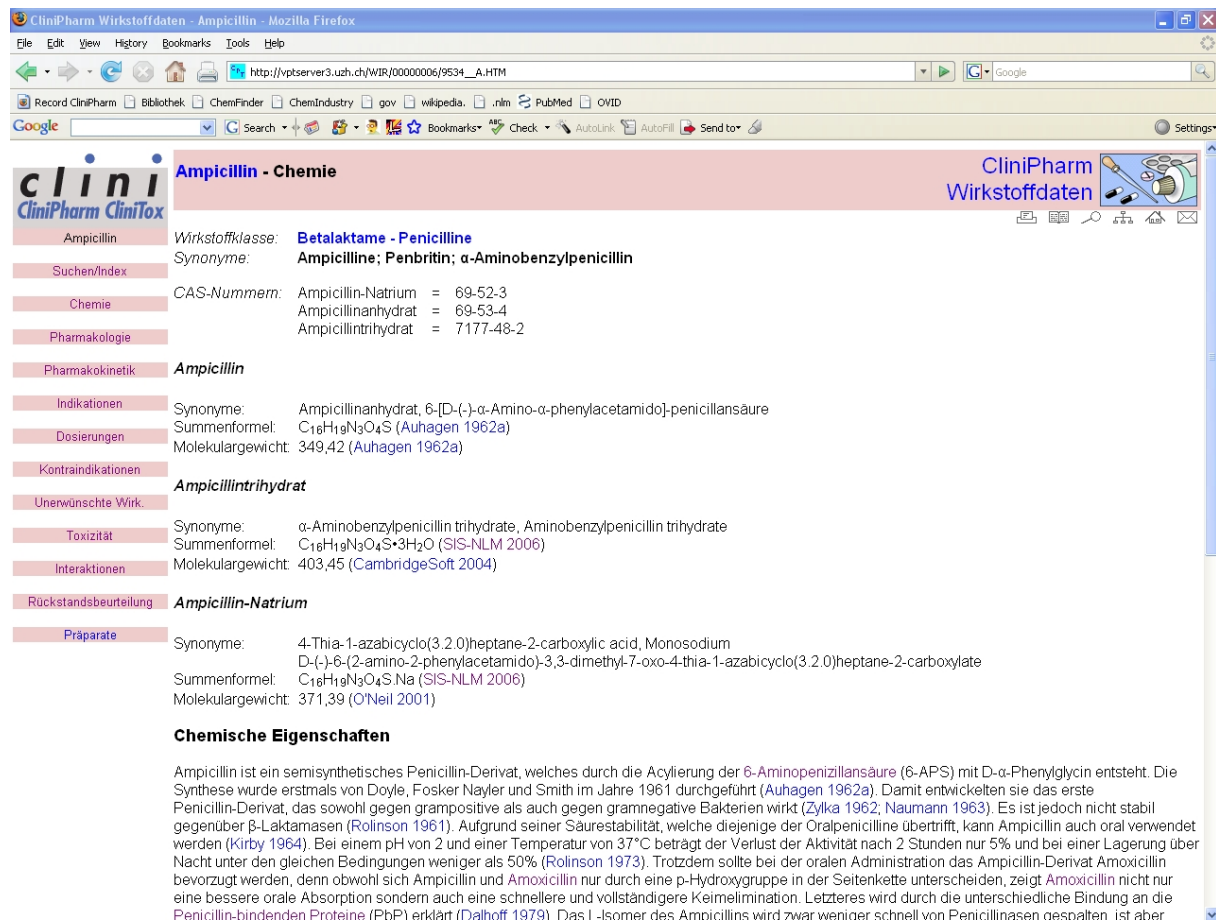
dieses Vorgangs erfolgt die Umsetzung der Formatierungs-Tags und die Verlinkung mit den entsprechenden Literaturreferenzen.



**Abbildung 1** Auszug aus dem Eintrag des Wirkstoffs Ampicillin in der Rubrik "Chemie" in der Paradox-Datenbank. Dieser Text verfügt über alle Formatierungs-Tags und kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 3) exportiert werden.

## Bedeutung der Formatierungs-Tags

@£	erzeugt einen Titel für die Hauptrubrik
@U	erzeugt einen Titel für die Unterrubrik
@A	erzeugt 4 Punktabstand vor dem entsprechenden Absatz
@T	Tiefstellen des Textes
@F	Fettschrift des Textes
@N	Normalschrift des Textes
@@11479	Literaturreferenz



**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Ampicillin - Chemie**

**CliniPharm Wirkstoffdaten**

**Ampicillin**

**Suchen/Index**

**Chemie**

**Pharmakologie**

**Pharmakokinetik**

**Indikationen**

**Dosierungen**

**Kontraindikationen**

**Unerwünschte Wirk.**

**Toxizität**

**Interaktionen**

**Rückstandsbeurteilung**

**Präparate**

**Wirkstoffklasse:** **Betalaktame - Penicilline**

**Synonyme:** **Ampicilline; Penbritin; α-Aminobenzylpenicillin**

**CAS-Nummern:** Ampicillin-Natrium = 69-52-3  
Ampicillinanhydrat = 69-53-4  
Ampicillintrihydrat = 7177-48-2

**Ampicillin**

**Synonyme:** Ampicillinanhydrat, 6-[D-(-)-α-Amino-α-phenylacetamido]-penicillansäure

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (Auhagen 1962a)

**Molekulargewicht:** 349,42 (Auhagen 1962a)

**Ampicillintrihydrat**

**Synonyme:** α-Aminobenzylpenicillin trihydrate, Aminobenzylpenicillin trihydrate

**Summenformel:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S·3H<sub>2</sub>O (SIS-NLM 2006)

**Molekulargewicht:** 403,45 (CambridgeSoft 2004)

**Ampicillin-Natrium**

**Synonyme:** 4-Thia-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylic acid, Monosodium

**Summenformel:** D-(-)-6-(2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylate

**Molekulargewicht:** 371,39 (O'Neil 2001)

**Chemische Eigenschaften**

Ampicillin ist ein semisynthetisches Penicillin-Derivat, welches durch die Acylierung der 6-Aminopenicillansäure (6-APS) mit D-α-Phenylglycin entsteht. Die Synthese wurde erstmals von Doyle, Fosker Naylor und Smith im Jahre 1961 durchgeführt (Auhagen 1962a). Damit entwickelten sie das erste Penicillin-Derivat, das sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien wirkt (Zylka 1962; Naumann 1963). Es ist jedoch nicht stabil gegenüber β-Laktamasen (Rolinson 1961). Aufgrund seiner Säurestabilität, welche diejenige der Oralpenicilline übertrifft, kann Ampicillin auch oral verwendet werden (Kirby 1964). Bei einem pH von 2 und einer Temperatur von 37°C beträgt der Verlust der Aktivität nach 2 Stunden nur 5% und bei einer Lagerung über Nacht unter den gleichen Bedingungen weniger als 50% (Rolinson 1973). Trotzdem sollte bei der oralen Administration das Ampicillin-Derivat Amoxicillin bevorzugt werden, denn obwohl sich Ampicillin und Amoxicillin nur durch eine p-Hydroxygruppe in der Seitenkette unterscheiden, zeigt Amoxicillin nicht nur eine bessere orale Absorption sondern auch eine schnellere und vollständigere Keimelimination. Letzteres wird durch die unterschiedliche Bindung an die Penicillin-bindenden Proteine (PbP) erklärt (Dalhoff 1979). Das l-Isomer des Ampicillins wird zwar weniger schnell von Penicillinasen gespalten, ist aber

**Abbildung 2** Der gleiche Text aus Abbildung 1 ist nun als HTML-Dokument dargestellt. Die Befehlssequenzen wurden als entsprechende Formatierungen interpretiert.

## Einzelrecord Wirkstoffdaten CliniPha

Section Break

### Chemie

Wirkstoffklasse: **Betalaktame - Penicilline**

Synonyme: **Ampicilline; Penbritin;  $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin**

CAS-Nummer:	Ampicillin-Natrium	=	69-52-3
	Ampicillinanhydrat	=	69-53-4
	Ampicillintrihydrat	=	7177-48-2

#### Ampicillin

Synonyme: Ampicillinanhydrat, 6-[D-(-)- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylacetamido]-penicillansäure

Summenformel:  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  (Auhagen 1962a)

Molekulargewicht: 349,42 (Auhagen 1962a)

#### Ampicillintrihydrat

Synonyme:  $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin trihydrate, Aminobenzylpenicillin trihydrate

Summenformel:  $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$  (SIS-NLM 2006)

Molekulargewicht: 403,45 (CambridgeSoft 2004)

#### Ampicillin-Natrium

Synonyme: 4-Thia-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylic acid, Monosodium D-(-)-6-(2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylate

Summenformel:  $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot Na$  (SIS-NLM 2006)

Molekulargewicht: 371,39 (O'Neil 2001)

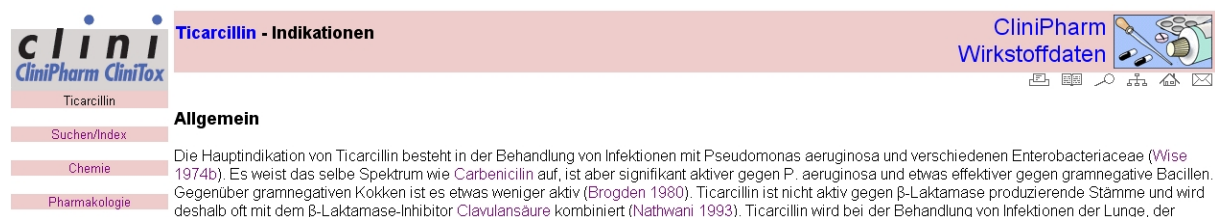
### Chemische Eigenschaften

Ampicillin ist ein semisynthetisches Penicillin-Derivat, welches durch die Acylierung der [6-Aminopenizillansäure](#) (6-APS) mit D- $\alpha$ -Phenylglycin entsteht. Die Synthese wurde erstmals von Doyle, Fosker Nayler und Smith im Jahre 1961 durchgeführt (Auhagen 1962a). Damit entwickelten sie das erste Penicillin-Derivat, das sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterien wirkt (Zylka 1962; Naumann 1963). Es ist jedoch nicht stabil gegenüber  $\beta$ -

**Abbildung 3** Der gleiche Text aus Abbildung 1 als Word-Dokument. Auch hier werden die Formatierungs-Tags umgesetzt.

## Darstellung einer Literaturreferenz

Die Literaturreferenznummer wird mit der entsprechenden Referenz in der Literaturdatenbank verknüpft, und sowohl im HTML- als auch im Worddokument als Link dargestellt, der sowohl den Autor als auch das Erscheinungsjahr der Publikation zeigt (*Abbildung 4*). Durch das Anwählen des Links (hier z.B. Brogden 1980) erhält man aus der Literaturdatenbank die Angaben zum Autor, Titel, Ausgabe sowie eine Zusammenfassung (*Abbildung 5*).



**clini**  
CliniPharm CliniTox

Ticarcillin

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

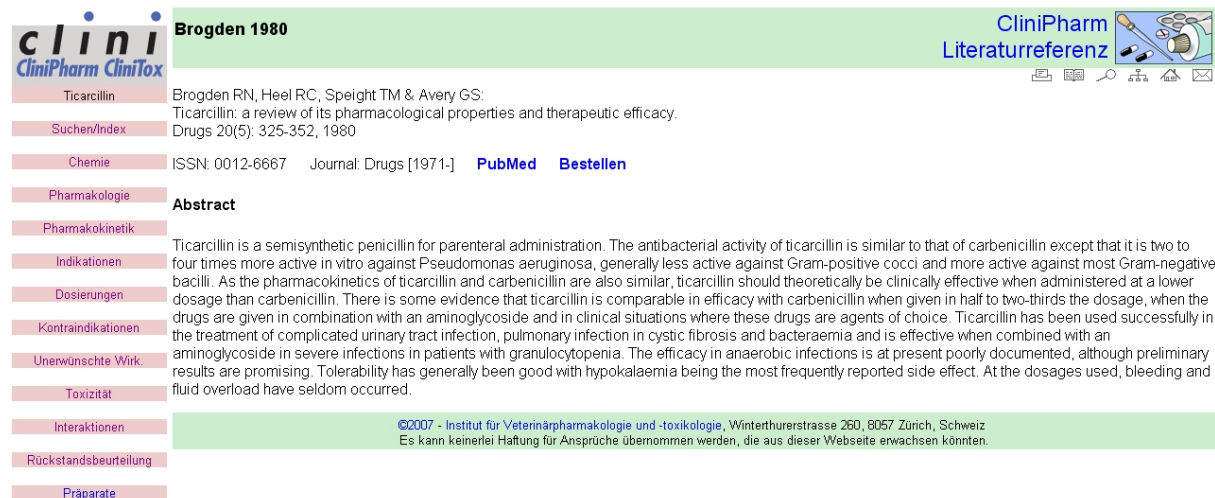
**Ticarcillin - Indikationen**

CliniPharm Wirkstoffdaten

**Allgemein**

Die Hauptindikation von Ticarcillin besteht in der Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* und verschiedenen Enterobacteriaceae (Wise 1974b). Es weist das selbe Spektrum wie Carbenicillin auf, ist aber signifikant aktiver gegen *P. aeruginosa* und etwas effektiver gegen gramnegative Bacillen. Gegenüber gramnegativen Kokken ist es etwas weniger aktiv (Brogden 1980). Ticarcillin ist nicht aktiv gegen  $\beta$ -Laktamase produzierende Stämme und wird deshalb oft mit dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Clavulansäure kombiniert (Nathwani 1993). Ticarcillin wird bei der Behandlung von Infektionen der Lunge, der

**Abbildung 4** Literaturreferenz in einem HTML-Dokument



**clini**  
CliniPharm CliniTox

Ticarcillin

Suchen/Index

Chemie

Pharmakologie

Pharmakokinetik

Indikationen

Dosierungen

Kontraindikationen

Unerwünschte Wirk.

Toxizität

Interaktionen

Rückstandsbeurteilung

Präparate

**Brogden 1980**

CliniPharm Literaturreferenz

Brogden RN, Heel RC, Speight TM & Avery GS:  
Ticarcillin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy.  
Drugs 20(5): 325-352, 1980

ISSN: 0012-6667 Journal: Drugs [1971-] [PubMed](#) [Bestellen](#)

**Abstract**

Ticarcillin is a semisynthetic penicillin for parenteral administration. The antibacterial activity of ticarcillin is similar to that of carbenicillin except that it is two to four times more active in vitro against *Pseudomonas aeruginosa*, generally less active against Gram-positive cocci and more active against most Gram-negative bacilli. As the pharmacokinetics of ticarcillin and carbenicillin are also similar, ticarcillin should theoretically be clinically effective when administered at a lower dosage than carbenicillin. There is some evidence that ticarcillin is comparable in efficacy with carbenicillin when given in half to two-thirds the dosage, when the drugs are given in combination with an aminoglycoside and in clinical situations where these drugs are agents of choice. Ticarcillin has been used successfully in the treatment of complicated urinary tract infection, pulmonary infection in cystic fibrosis and bacteraemia and is effective when combined with an aminoglycoside in severe infections in patients with granulocytopenia. The efficacy in anaerobic infections is at present poorly documented, although preliminary results are promising. Tolerability has generally been good with hypokalaemia being the most frequently reported side effect. At the dosages used, bleeding and fluid overload have seldom occurred.

©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz  
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

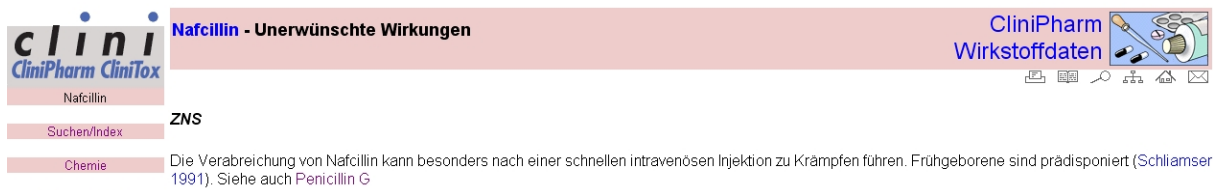
**Abbildung 5** Nach Anwählen des Links Brogden 1980 erscheinen im HTML-Dokument zusätzliche Informationen über die Referenz.

## Links in den Textfeldern

Eine spezielle Befehlssequenz (*Abbildung 6*) erzeugt einen Link zu einer bestimmten Rubrik eines anderen Wirkstoffes. In der HTML- und Wordversion erscheint das Wort "Penicillin G" als Link (*Abbildung 7*); durch Anwählen gelangt man direkt auf die entsprechende Seite.



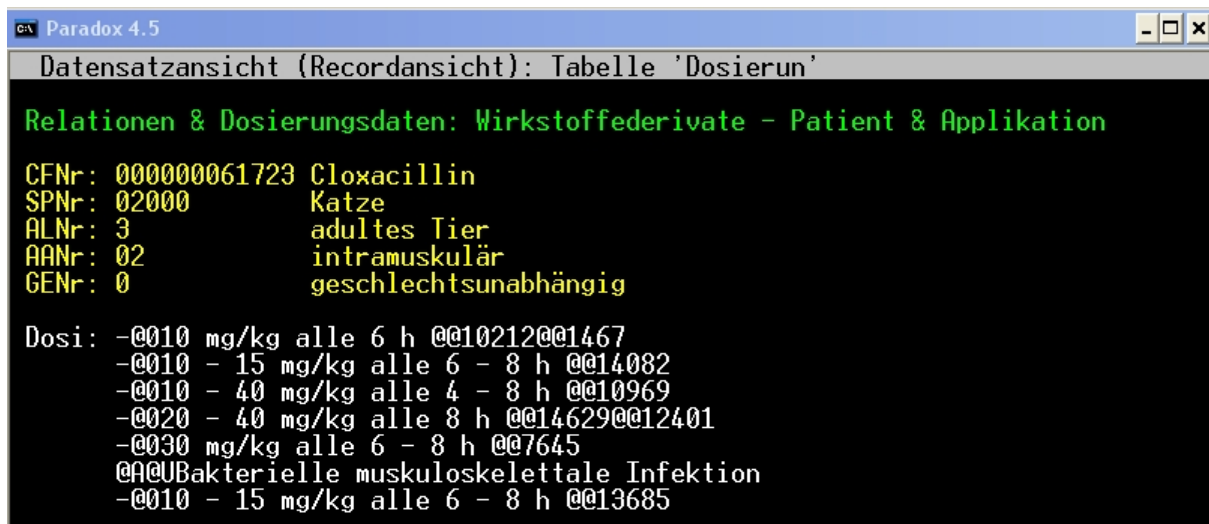
**Abbildung 6** Für den Link wird in der Datenbank die Befehlssequenz @[.../wir/00000006/1336\_07.htm@|Penicillin G| eingegeben.



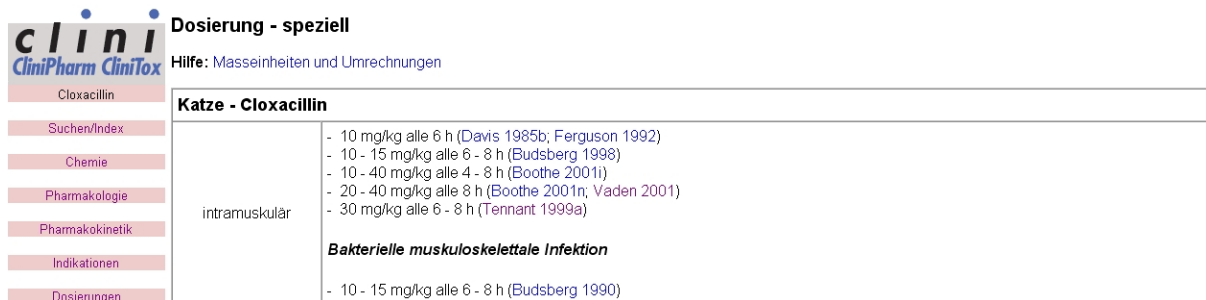
**Abbildung 7** Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint das Wort "Penicillin G" als Link, der dann direkt zur Rubrik "Unerwünschte Wirkungen" von Penicillin G führt.

## 5.6 Eingabe von Dosierungsempfehlungen

Die Dosierungsangaben werden nach genau definierten Vorgaben eingegeben, um auf der CliniPharm-Hauptseite eine Suchfunktion anhand von verschiedenen Parameter (sogenannte multiparametrische Suche) zu ermöglichen. Die Vorlage umfasst folgende Parameter: Wirkstoffderivat, Spezies, Alter, Applikationsart und Geschlecht.



**Abbildung 8** Eingabe einer speziellen Dosierung in der Datenbank "Paradox"



The screenshot shows the 'clini' interface with a sidebar on the left containing links: Suchen/Index, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, and Dosierungen. The main content area is titled 'Dosierung - speziell' and 'Hilfe: Masseinheiten und Umrechnungen'. It displays 'Katze - Cloxacillin' with a table of dosages for intramuscular administration. The dosages are listed as follows:

Route	Dosage
intramuskulär	- 10 mg/kg alle 6 h (Davis 1985b; Ferguson 1992)
	- 10 - 15 mg/kg alle 6 - 8 h (Budsberg 1998)
	- 10 - 40 mg/kg alle 4 - 8 h (Boothe 2001i)
	- 20 - 40 mg/kg alle 8 h (Boothe 2001n; Vaden 2001)
	- 30 mg/kg alle 6 - 8 h (Tennant 1999a)
<b>Bakterielle muskuloskelettale Infektion</b>	
	- 10 - 15 mg/kg alle 6 - 8 h (Budsberg 1990)

**Abbildung 9** Spezielle Dosierungsangaben dargestellt im HTML-Dokument

## 5.7 Eingabe therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten

Um eine sinnvolle multiparametrische Suchfunktion zu gewährleisten, wurden die Wirkstoffe in therapeutische Gruppen eingeteilt. Penicilline gehören wie alle Antibiotika zur Gruppe „bakterielle Infektionen“. Als Unterrubriken dienen die verschiedenen Organsysteme.

## 5.8 Multiparametrische Suchfunktionen

Aufgrund der oben beschriebenen Eingabe der Dosierungen und der Zuordnungen der Wirkstoffe zu den therapeutischen Gruppen wird eine multiparametrische Suchfunktion (*Abbildung 10*) ermöglicht. Hier kann simultan nach mehreren Parametern gesucht werden, wodurch die Suchergebnisse zusätzlich eingeschränkt werden.

Die multiparametrische Suchfunktion umfasst folgende Bereiche:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

The screenshot displays the CliniPharm website interface. At the top, the header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the text 'CliniPharm Wirkstoffdaten' with a small icon of a syringe and test tube. Below the header, the main content area is divided into several sections. On the left, there is a vertical navigation menu with links such as 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The central part of the page features two main sections: 'Fertige Listen' and 'Wichtige Hinweise'. The 'Fertige Listen' section lists various data sources like 'Wirkstoffliste alphabetisch', 'Wirkstoffe mit allen Daten', 'Pharmakokinetiksimulation', 'Liste der Wirkstoffklassen', 'Nachweiszeiten Pferd', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Rückstandsbeurteilung', and 'Verbotene Wirkstoffe'. The 'Wichtige Hinweise' section contains a warning about drug names in italics and a link to the 'Status CliniPharm' data record. To the right of these sections is a 'Suchfunktionen' (Search Functions) area. It includes a 'Wirkstoff suchen' (Search drug) section with a text input field and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' (Multiparametric search) section with several checkboxes and dropdown menus for filtering results by 'Therapeutische Einteilung' (Antibiotika - Bakterielle Infektionen), 'Spezies' (Säuger: Haustiere), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons for this section. At the bottom of the page, a footer contains copyright information: '©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

**Abbildung 10** Die multiparametrische Suchfunktion ist direkt auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank zu finden. Durch die Definition von einem oder mehreren Parametern wird eine gezielte Suche ermöglicht.



## 6 Penicilline Wirkstoffgrundlagen

Alexander Fleming gilt als der Entdecker des Antibiotikums Penicillin; 1928 gelang es ihm, aus einem Extrakt des Schimmelpilzes *Penicillium notatum* eine antibiotisch wirksame Substanz zu gewinnen, die er Penicillin nannte (Fleming 1929). Der gemeinsame Kern aller Penicilline wird durch die 6-Amino-Penicillansäure (6-APA) gebildet. Diese besteht aus einem Thiazolidin- und einem  $\beta$ -Laktam-Ring und ist hauptverantwortlich für die biologische Aktivität des Moleküls (Chain 1948; Tipper 1965). Ausgehend von der 6-APA wurden zahlreiche semisynthetische Derivate entwickelt. Je nach Seitenkette besitzt ein Penicillin-Derivat andere antibakterielle und pharmakologische Eigenschaften. Die Salzbildung erfolgt mit der Carboxylgruppe und bestimmt Löslichkeit, Resorptionsgeschwindigkeit und Stabilität (Trollenier 1977).

### 6.1 Einteilung der Penicilline

Penicilline können aufgrund ihrer Herkunft und strukturellen Zugehörigkeit in die folgende Gruppen unterteilt werden (Fichtl 2005; Barza 1977):

#### Natürliche Penicilline

Penicillin G, Penicillin V

#### Aminopenicilline

Ampicillin, Bacampicillin, Pivampicillin, Talampicillin, Amoxicillin

#### Penicillinase-stabile Penicilline

Methicillin, Nafcillin

#### Isoxazolylpenicilline

Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin

#### Acylaminopenicilline syn. Ureidopenicilline

Piperacillin

#### Carboxylpenicillin

Carbenicillin, Carindacillin, Ticarcillin

## 6.2 Wirkungsmechanismus

Die Zielstrukturen der Penicilline sind die sogenannten Penicillin-bindenden Proteine (Penicillin-binding proteins, PbPs), welche irreversibel gebunden werden. Sie repräsentieren eine Gruppe von Enzymen mit unterschiedlicher Bedeutung für das Bakterienwachstum und die Zellteilungsvorgänge (Stahlmann 2005a). Aus diesem Grund ist die antibiotische Wirkung von der Wachstumsrate des Bakteriums abhängig (Hobby 1942; Mattie 1978). Penicilline, die an sogenannte "essentielle PbPs" binden, besitzen eine hohe antibakterielle Aktivität (Stahlmann 2005a). Die Affinität der Penicilline zu den PbPs ist unterschiedlich. Wirkstoffe, welche an essentiellen PbPs einen hohen Sättigungsgrad aufweisen, zeigen die stärkste Wirkung (Williamson 1985). Die wichtigste antimikrobielle Wirkung der Penicilline besteht in der Synthesehemmung des Peptidoglykangerüsts empfindlicher Bakterien. Durch die Bindung an die Transpeptidase, welche die Verknüpfung der Peptidoglykane katalysiert, wird diese irreversibel inaktiviert (Few 1952). Durch den resultierenden Bruch in der Zellwand werden Autolysine aktiviert, welche die Zellwand zusätzlich schwächen. Aufgrund des osmotischen Gradienten schwillt die Zelle an und wird lysiert (Langston 1999).

## 6.3 Pharmakologie

### 6.3.1 Natürliche Penicilline

Zu den natürlichen Penicillinen gehören das 1928 von Fleming entdeckte Penicillin G sowie Penicillin V, das semisynthetisch hergestellt wird. Penicillin G ist vor allem gegen grampositive und gramnegative aerobe Kokken sowie verschiedene grampositive aerobe und anaerobe Stäbchenbakterien und die meisten Spirochäten wirksam (McEvoy 1992). Das Wirkungsspektrum von Penicillin V entspricht dem von Penicillin G (Aronson 1989). Penicillin V ist zum Teil etwas weniger aktiv, wird aber aufgrund seiner erhöhten Säurestabilität nach einer oralen Verabreichung besser absorbiert (Johnston 1992). Sowohl Penicillin G als auch Penicillin V sind  $\beta$ -Laktamase-labil (Stahlmann 2005).

### 6.3.2 Aminopenicilline

Die Aminopenicilline sind Breitspektrumantibiotika und wurden entwickelt, um das Wirkungsspektrum auf gramnegative Erreger zu erweitern. Im Gegensatz zu Penicillin G sind sie nicht nur gegen grampositive Bakterien, sondern auch gegen Gramnegative wie *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. und *Salmonella* spp. aktiv (Sheehan 1967). Sie wirken allerdings nicht gegen  $\beta$ -Laktamase-produzierende Erreger (Harvey 1999). Ampicillin wurde als erstes Aminopenicillin im Jahre 1961 entwickelt (Rolinson 1961). Die Ampicillin-Ester Bacampicillin, Pivampicillin und

Talampicillin wurden entwickelt, um die orale Bioverfügbarkeit von Ampicillin zu erhöhen. Dabei handelt es sich um Prodrugs, welche im Körper zu Ampicillin hydrolysiert werden, und selber keine antibakterielle Aktivität aufweisen (Sjovall 1986; Harvey 1999). Ein häufig verwendetes Aminopenicillin ist Amoxicillin, das, verglichen mit Ampicillin, eine höhere und schnellere antibakterielle Aktivität aufweist (Tsai 1975). Gegenüber grampositiven Bakterien und Anaerobiern ist die Aktivität jedoch zum Teil etwas geringer (Prescott 1988). Amoxicillin wird oft mit dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Clavulansäure kombiniert.

### **6.3.3 Penicillinase-stabile Penicilline**

Methicillin wurde als erstes Penicillinase-resistentes Penicillin im Jahre 1960 entwickelt (Weinstein 1970). Seine Verwendung ist allerdings heute obsolet. Ein weiteres Penicillinase-resistentes Penicillin ist Nafcillin, das vor allem gegen grampositive Bakterien wirkt (Hou 1971). Seine Aktivität ist vergleichbar mit derjenigen der Isoxazolympenicilline (Harris 1970). Gegen gramnegative Bakterien zeigt es keine Wirkung (Barza 1977).

### **6.3.4 Isoxazolympenicilline**

Isoxazolympenicilline sind aufgrund der sterischen Ausrichtung des Moleküls Penicillinase-stabil und werden gegen Staphylokokken inklusive  $\beta$ -Laktamase-produzierende Stämme sowie andere grampositive Kokken und zum Teil grampositive Anaerobier eingesetzt (Greene 1998b; Hou 1971). Die verschiedenen Vertreter der Isoxazolympenicilline, Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin, weisen dasselbe Spektrum auf, wobei die Aktivität gegen einzelne Erreger unterschiedlich sein kann (Rolinson 1973). Gramnegative Bakterien sind resistent (Nathwani 1993). Dicloxacillin zeigt aufgrund seiner erhöhten Säurestabilität im Vergleich zu seinen Vorgängern Oxacillin und Cloxacillin eine erhöhte intestinale Absorption und wird deshalb vor allem oral angewendet (Mössner, 1965)

### **6.3.5 Acylaminopenicilline (syn. Ureidopenicilline, Acylureidopenicilline)**

Piperacillin ist ein semisynthetisches Breitspektrum-Antibiotikum und gehört zur Gruppe der Acylureidopenicilline (Nathwani 1993). Es wurde 1977 entwickelt, um das Spektrum gegen gramnegative Erreger wie Pseudomonas, Escherichia, Proteus oder Klebsiella zu erweitern (Ueo 1977). Im Vergleich zu anderen antipseudomonalen Penicillinen zeigt Piperacillin eine höhere Aktivität gegen Pseudomonaden; bei in-vitro-Versuchen war es 4-mal aktiver als Ticarcillin und 8-mal aktiver als Carbenicillin (Maddison 2002). Die erhöhte Aktivität wird durch eine gesteigerte Bindungsaffinität zum PBP3 und einer verbesserten Penetration durch die Bakterienwand erreicht (Boothe 1990). Piperacillin ist allerdings nicht  $\beta$ -Laktamase-stabil; deshalb empfiehlt sich bei  $\beta$ -Laktamase-produzierenden Stämmen die Kombination mit dem  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor Tazobactam (Wright 1999).

### 6.3.6 Carboxypenicilline

Carbenicillin wurde als erstes Carboxypenicillin entwickelt (Nathwani 1993). Diese Breitspektrumantibiotika sind im Gegensatz zu den meisten anderen Penicillinen auch gegen Pseudomonaden wirksam, Klebsiellen sind allerdings resistent (Rolinson 1973; Barza 1977b). Zudem zeigen die Carboxypenicilline keine Aktivität gegen  $\beta$ -Laktamase-produzierende Bakterien (Hauschild 2007). Carbenicillin ist säurelabil und kann deshalb nur parenteral appliziert werden (Knusden 1967). Zur oralen Verabreichung wird deshalb der Indanyl-Ester, auch Carindacillin genannt, verwendet (Vaden 2001). Durch die Esterbildung zeigt Carbenicillin-Indanyl eine erhöhte Säurestabilität und Lipophilie, was zu einer erhöhten Absorption führt (Li 1999). Der Indanyl-Ester besitzt per se keine antibakterielle Aktivität, wird aber im Körper schnell zu Carbenicillin und Indanol hydrolysiert (Clayton 1975).

Ticarcillin ist ein weiteres Carboxypenicillin und kann wie Carbenicillin nur parenteral appliziert werden (Vaden 2001). Im Vergleich zu Carbenicillin weist es zwar ein ähnliches Spektrum auf, zeigt aber in-vitro gegen *Pseudomonas aeruginosa* eine 2 - 4-mal höhere Aktivität (Barza 1977).

### 6.3.7 Wichtige Effekte der Penicilline

#### Postantibiotischer Effekt

Der postantibiotische Effekt (PAE) tritt bei verschiedenen  $\beta$ -Laktamantibiotika auf und bezeichnet die anhaltende Hemmung des Bakterienwachstums nach Entfernung des Antibiotikums (Rubinstein 1992; Hanberger 1992). Der PAE erlaubt, die Therapieintervalle zu vergrössern, womit Kosten und unerwünschte Wirkungen gemindert werden. Bei gramnegativen Bakterien sind sehr hohe Dosierungen nötig, um mit Penicillinen einen nutzbaren PAE zu erzeugen. Generell ist der PAE nach zwei Stunden Exposition am grössten; dann sind die PbP's, abhängig vom Penicillin und der verwendeten Dosis, irreversibel gebunden und gesättigt, was ein weiteres Wachstum verhindert. Das Bakterium kann erst wieder wachsen, wenn genug freie PbP's zur Verfügung stehen (Killian 1951). Die Zeitspanne, bis die Zelle wieder genug neue PbP's synthetisiert hat, entspricht dem PAE. (Tuomanen 1986). Während des PAE sind die Bakterienzellen stark verlängert und unregelmässig geformt (Yan 1994).

#### Wirkung auf das Nervensystem: GABA-Rezeptoren

Penicilline sind GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonisten und reduzieren den Chlorid-Einstrom in die Nervenzelle, was bei hohen Penicillin-Konzentrationen zu Krämpfen und epileptogenen Zuständen führen kann (Davidoff 1972; Curtis 1972). Die Bindung an den GABA<sub>A</sub>-Komplex ist reversibel und konzentrationsabhängig (Tsuda 1994). Die höchste Affinität zum GABA<sub>A</sub>-Komplex zeigen Cloxacillin und Dicloxacillin, gefolgt

von Oxacillin, Pheneticillin und Penicillin G. Ampicillin zeigt die schwächste Affinität (Antoniadis 1980b).

### **Wirkung auf das Nervensystem: Glutamat-Transporter**

Viele  $\beta$ -Laktame sind potente Stimulatoren der Glutamat-Transporter Expression, auch bekannt als GLT1 oder EAAT2. GLT1 inaktiviert das Glutamat, den wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter, und vermindert so eine mögliche neurotoxische Wirkung (Rothstein 2005). Eine Dysfunktion des Transporters ist mit verschiedenen Krankheiten, wie amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) oder Epilepsie, verbunden (Secko 2005). Versuche mit transgenen Mäusen und Zellen, in welchen der GLT1 überexprimiert wurde, lassen vermuten, dass eine erhöhte Dichte des Transporters in Astroglia neuroprotektiv wirkt (Guo 2003). Sowohl Amoxicillin, als auch Ampicillin und Penicillin G, führten zu einer solchen höheren Expression (Rothstein 2005).

### **6.3.8 Immunmodulatorische Effekte**

Penicilline können eine immunmodulatorische Wirkung aufweisen. Dabei zeigt Ampicillin eine starke immunsuppressive Wirkung: In in-vitro-Versuchen wurde eine Hemmung der Phagozytose und der Chemotaxis nachgewiesen. Diese Effekte wurden auch bei anderen Penicillinen wie Cloxacillin, Nafcillin, Penicillin G und Piperacillin beobachtet. Die Lymphozytenproliferation wurde negativ durch Amoxicillin, Cloxacillin, Penicillin G und Ticarcillin beeinflusst. Die Cytokinproduktion hingegen wurde durch verschiedene Penicilline gesteigert. Die Daten sind jedoch zum Teil widersprüchlich und unvollständig (Wilson 1988b; Kenny 1992; Briheim 1987; Ottonello 1991; Gunther 1993).

### **6.3.9 Resistenzen**

Verschiedene Resistenzmechanismen führen zu einer steigenden Zahl Penicillin-resistenter Bakterien und beeinflussen die Therapiemöglichkeiten. Die Mechanismen werden im Folgenden kurz erläutert:

#### **$\beta$ -Laktamasen**

$\beta$ -Laktamasen sind bakterielle Enzyme, die den  $\beta$ -Laktamring hydrolysieren und so das Antibiotikum inaktivieren. Die Produktion kann chromosomal- oder plasmidbedingt sein (Neu 1987). Die  $\beta$ -Laktamasen können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden: Eine gebräuchliche Einteilung erfolgt nach der Aminosäuresequenz in die Gruppen A, B, C und D (Zygmunt 1992), andere Einteilungen erfolgen vor allem nach dem wichtigsten Substrat oder Inhibitor nach Richmond and Sykes oder Bush (REFS). Grampositive Bakterien sezernieren die  $\beta$ -Laktamasen extrazellulär, gramnegative zusätzlich in den periplasmatischen Raum. Hier befinden sie sich in einer strategisch optimalen Position, um das Antibiotikum zu

inaktivieren, bevor es mit den Penicillin-bindenden Proteinen (PbPs) der Zytoplasmamembran eine Bindung eingehen kann (Bush 1995; O'Grady 1982).

### **Verringerte Zellwandpermeabilität**

Grampositive Bakterien sind von einer Peptidoglykanschicht umgeben, durch welche Penicilline leicht hindurchtreten können. Gramnegative Bakterien umgeben sich zusätzlich mit einer äusseren Membran, dessen äusserer hydrophober Bereich aus Lipopolysacchariden besteht. Da die meisten  $\beta$ -Laktame schwach lipophile, geladene Moleküle sind, können sie die Zellwand von gramnegativen Bakterien nur langsam durchqueren (Li 1994). Penicilline mit lipophilen Seitenketten (Nafcillin, Cloxacillin) können die Zellwand besser penetrieren als stärker hydrophile Vertreter, welche ihre Zielstrukturen nur über Transmembranproteine, die sogenannten Porine, erreichen (Nikaido 1983; Nikaido 1998). Die Verminderung der Anzahl Porine oder deren strukturelle Veränderung kann deshalb zu einer erhöhten Resistenz führen (Nitzan 2002).

### **Efflux**

Bakterien besitzen einen aktiven, transmembranen Efflux, welcher zum Schutz der Zelle bestimmt ist. Auf diesem Wege können auch antimikrobielle Stoffe aus der Zelle transportiert werden. Dabei unterscheidet man Transportsysteme mit hoher Spezifität und sogenannte "multidrug efflux pumps" (Paulsen 1996). Ein Carbenicillin-resistenter *P. aeruginosa* Stamm ist beispielsweise in der Lage, hydrophile  $\beta$ -Laktame vom periplasmatischen Raum oder der äusseren Schicht der zytoplasmatischen Membran mittels des *mexA-mexB-oprK*-Komplexes aus der Bakterienzelle zu transportieren und seine Resistenz auf diesem Weg zu erhöhen (Li 1994).

### **Veränderte Bindungsaffinität zu PbP's**

Bakterien können ihre Resistenz erhöhen, indem die Affinität der PbPs zu einem gewissen Wirkstoff durch Mutationen verändert wird, oder indem die Menge der produzierten PbPs variiert wird. Dieser Mechanismus ist beispielsweise verantwortlich für die Methicillin-Resistenz in Staphylokokken (Hackbarth 1993). Die resistenten Stämme exprimieren das PbP2a, eine PbP2-Variante mit geringer Affinität zu Penicillinen, und erhöhen damit die MIC signifikant (Fuller 2005).

### **Biofilm**

Durch die Bildung eines Biofilmes entwickeln die Erreger auf die meisten Antibiotika eine Resistenz, obwohl sie ohne Biofilm eine hohe Empfindlichkeit aufweisen würden. So wird die Entstehung von chronischen, therapieresistenten Infektionen begünstigt (Anderl 2000). Ein Biofilm wurde beispielsweise bei Mastitiden oder boviner Pneumonie nachgewiesen (Olson 2002). Für die Entstehung eines Biofilmes

wird eine zur Anhaftung geeignete Oberfläche, z.B. die Oberfläche von Geweben, Implantaten oder Kathetern, benötigt (Anderl 2000). Die haftenden Bakterien bilden Mikrokolonien, welche Exopolysaccharide abgeben und so eine extrazelluläre Matrix, auch Glycocalix genannt, produzieren (Mah 2001). Aufgrund der erschwerten Penetration durch den Biofilm wird der Wirkstoff inaktiviert, bevor er seine Zielstrukturen erreicht (Anderl 2000).

Zusätzliche Stressfaktoren, wie z.B. ein vermindertes Nährstoffangebot oder osmotischer Stress, können bei Bakterien einen veränderten, physiologischen Status hervorrufen, was zu einem stagnierenden Wachstum führt. Dadurch vermindert sich die Empfindlichkeit gegenüber  $\beta$ -Laktamen (Mah 2001). Des Weiteren sind gewisse Bakterien in der Lage, durch eine vorübergehende Veränderungen des Phenotyps ihre Resistenz zu erhöhen. Diese Umwandlung von empfindlichen zu resistenten Formen wird durch regulatorische Proteine gesteuert und übt ebenfalls einen Einfluss auf den Aufbau des Biofilmes aus (Drenkard 2002).

## **6.4 Pharmakokinetik**

### **6.4.1 Absorption**

Penicilline werden nach einer parenteralen Applikation schnell absorbiert, die orale Absorptionsrate hängt allerdings von der Säurestabilität des jeweiligen Penicillins ab (Stahlmann 2005). Durch die Entwicklung von lipophilen und säurestabilen Estern, wie z.B. Bacampicillin oder Carbenicillin-Indanyl, welche Pro-Drug-Formen darstellen, konnte die orale Bioverfügbarkeit deutlich verbessert werden (Sjovall 1986; Li 1999). Bei Wiederkäuern sinkt die Absorption nach oraler Gabe mit der Entwicklung der Vormägen aufgrund der enzymatischen Degradation stark ab (Musser 2001).

### **6.4.2 Verteilung**

Das Verteilungsvolumen der  $\beta$ -Laktame ist klein, der Verteilungsraum entspricht im Allgemeinen dem Extrazellulärraum. Penicilline gelangen praktisch nicht in das Zellinnere und sind deshalb für die Behandlung von intrazellulären Erregern nicht geeignet (Rosin 1998; Craven 1984).

Penicilline sind im Blut wegen ihres tiefen pKa-Wertes grösstenteils ionisiert (Prescott 1988); dadurch ist eine Penetration von natürlichen Schranken, wie z.B. der Blut-Hirn-Schranke, limitiert. Bei einer vorliegenden Schädigung, wie bei einer Entzündung, können zwar therapeutische Konzentrationen erreicht werden, diese sinken aber beim Abklingen der Entzündungsreaktion wieder ab (Lithander 1964; Schliamser 1988a). Die meisten Penicilline erreichen in der Niere, Leber, Galle, Haut, Lunge, Darm, Knochen, Synovia, Herz sowie in der peritonealen und pleuralen Flüssigkeit therapeutische Konzentrationen (Plumb 2002).

### **6.4.3 In-vitro-Degradation und Metabolismus**

Die hydrolytische Spaltung der Penicilline, welche in Lösungen abläuft, kann sich im Plasma fortsetzen. Dadurch entstehen inaktive Penicillinsäuren und Penicilloatverbindungen, welche über den Urin ausgeschieden werden (Trolldenier 1977; Rosin 1998). Es muss beachtet werden, dass diese Abbauprodukte ein erhebliches Allergisierungspotential aufweisen und für die meisten allergischen Reaktionen verantwortlich sind (Anifantakis 1982).

Penicilline werden nur in geringem Ausmass metabolisiert. Eine Ausnahme bilden die Isoxazolympenicilline, welche in der Leber hydroxyliert werden, wodurch ein aktiver Metabolit entsteht (Thijssen 1978).

### **6.4.4 Elimination**

Der grösste Teil der Penicilline wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, wobei die tubuläre Sekretion bzw. die glomeruläre Filtration je nach Penicillin einen unterschiedlich hohen Anteil ausmachen (Plumb 2002). Bei herabgesetzter Nierenfunktion wird die Eliminationshalbwertszeit der Penicilline stark erhöht. Bei solchen Patienten besteht deshalb die Notwendigkeit, das Therapieintervall zu verlängern und/oder die Dosis zu reduzieren (Barza 1977).

Eine Ausnahme bilden Nafcillin und Oxacillin, welche zu einem grossen Teil biliär eliminiert werden (Ferguson 1992; Ryrfeldt 1973).

### **6.4.5 Plasmaproteinbindung**

Penicilline werden in sehr unterschiedlichem Masse an Plasmaproteine gebunden; so beträgt die Serumproteinbindung bei Ratten für Ampicillin 17% und für Cloxacillin 92% (Shimizu 1974). Penicilline sind im Blut fast ausschliesslich an Albumin gebunden (Tompsett 1947). Der Grad der Bindung ist abhängig von der Albuminkonzentration im Blut einer bestimmten Spezies, dessen Affinität zu einem bestimmten Penicillin, der Seitenkette des jeweiligen Moleküls (Abramson 1978) und der Anwesenheit kompetitiver Substanzen (Keen 1965). Mit steigender molekularer Komplexität und höherer Lipophilie steigt auch der Grad der Serumbindung; das heisst, dass dieser von den verschiedenen Seitenketten abhängig ist (Bunn 1964; Warren 1965-1966; Tsuji 1983). Die Plasmaproteinbindung hängt auch in geringerem Masse vom Blut-pH ab (Keen 1966). Penicilline sind reversibel gebunden und in dieser Form gegen Bakterien inaktiv (Keen 1965).

## **6.5 Indikationen der Penicilline**

### **6.5.1 Sepsis**

Penicilline sind zur Therapie von empfindlichen Erregern bei einer Sepsis gut geeignet. Die Applikation sollte allerdings immer intravenös erfolgen, um möglichst schnell therapeutische Blutspiegel zu erreichen (Greene 1998).



### **6.5.2 Infektion der Harnwege**

Da Penicilline hauptsächlich in aktiver Form über die Nieren ausgeschieden werden, sind sie für bakterielle Harnwegsinfektionen gut geeignet (Stahlmann 2005). Bei einer Infektion mit grampositiven oder gramnegativen Erregern, wie *E. coli*, *Proteus* spp. oder *Enterococcus* spp., ist die Verabreichung eines Breitspektrumpenicillins, z.B. einem Aminopenicillin wie Amoxicillin, angezeigt. Dabei sollte auf eine genügend lange Verabreichungsdauer geachtet werden (Vaden 1995).

### **6.5.3 Hautinfektionen, Pyodermien**

Infektionen mit grampositiven Erregern können mit Penicillinen sehr gut behandelt werden, wobei bei Penicillinase-produzierenden Staphylokokken ein Isoxazolympenicillin vorzuziehen ist. Bei einer Infektion mit gramnegativen Bakterien oder einer Mischinfektion sollte ein Aminopenicillin wie Amoxicillin, vorzugsweise mit Clavulansäure kombiniert, appliziert werden (Keefe 1973; Lloyd 1997). Im Falle einer Infektion mit Pseudomonaden sind Carboxypenicilline oder Acylaminopenicilline anzuwenden. Bei Vorliegen einer Otitis externa können Ticarcillin oder Piperacillin direkt in den Gehörgang appliziert werden (Jakob 1995; Maddison 2002).

### **6.5.4 Mastitis**

Mastitiden werden häufig mit Penicillinen behandelt, wobei es die Möglichkeit einer intramammären und einer parenteralen Behandlung gibt. Bei Infektionen mit grampositiven Erregern wird vor allem Penicillin G, inklusive Penethamat, empfohlen (Owens 1988; Serieys 2005). Bei Penicillinase-produzierenden Bakterien sollte hingegen ein Penicillinase-stabiles Penicillin oder ein Isoxazolympenicillin gewählt werden (Oliver 1992). Infektionen mit gramnegativen Erregern können mit Aminopenicillinen behandelt werden (Demuth 2005).

### **6.5.5 Bewegungsapparat**

Penicilline sind zur Therapie von verschiedenen Infektionen des Bewegungsapparates geeignet. Sie können sowohl bei einer Osteomyelitis, Discospondylitis als auch bei einer septischen Arthritis oder muskuloskelettalen Infektionen angewendet werden. Je nach Erreger wird die Verwendung eines Aminopenicillins, eines Isoxazolympenicillins oder Penicillin G empfohlen (Vaden 1995; LeCouteur 2000).

### **6.5.6 Infektion des Respirationstraktes**

Penicilline sind bei Infektionen des unteren und oberen Respirationstraktes indiziert (Suter 2000b). Vor allem Aminopenicilline werden häufig empfohlen; sie können gegen viele verschiedene Erreger, wie *Pasteurella* spp., *Actinobacillus* spp., *Haemophilus* spp. und in hohen Dosierungen auch gegen *Bordetella* spp., eingesetzt werden (Rosin 1998; Pijpers 1989; Walker 1999).

### **6.5.7 Nervensystem**

Da Penicilline im Allgemeinen im Blut in dissoziierter Form vorliegen, können sie die Blut-Hirn-Schranke bei einer bestehenden Schädigung zwar überwinden, doch der Wirkspiegel sinkt mit zunehmender Genesung schnell ab (Lithander 1964). Sie sind deshalb bei Meningoenzephalitiden nicht die erste Wahl, trotzdem wird vor allem Penicillin G bei Erkrankungen wie beispielsweise einer Listeriosen-Enzephalitis, von einigen Autoren empfohlen (Finley 1999). Auch bei Infektionen mit *Cl. tetani* kann Penicillin G appliziert werden (Stämpfli 1999).

## **6.6 Kontraindikationen**

### **6.6.1 Nagetiere**

Bei Meerschweinchen, Chinchilla, Hamstern und anderen kleinen Pflanzenfressern sind Penicilline absolut kontraindiziert, da die Abtötung der grampositiven Darmflora zu einer Überwucherung mit coliformen Keimen und Clostridien führt. Die entstehende hochgradige Enteritis verläuft in den meisten Fällen tödlich (Wasel 2001; Egen 1995).

### **6.6.2 Überempfindlichkeit**

Penicilline sollten im Falle einer bekannten Hypersensitivität gegen Penicillin G oder eines seiner Derivate nicht angewendet werden. Kreuzreaktionen mit anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika sind möglich; bei einer bekannten Hypersensitivität empfiehlt es sich deshalb, Penicilline nur mit grösster Vorsicht und strenger Indikation einzusetzen (Plumb 2002). Es wird vermutet, dass 15% aller Patienten mit einer Allergie gegen Cephalosporine auch gegen Penicilline allergisch sind (Blanca 1989). Neuere Informationen sprechen aber dafür, dass die Anzahl der Kreuzreaktionen deutlich tiefer ist. Allerdings haben Menschen mit einer Penicillin-Allergie ein 3-mal höheres Risiko, dass bei der Anwendung anderer Wirkstoffe Nebenwirkungen auftreten (Pegler 2007).

### **6.6.3 Nierenschädigung**

Da Penicilline hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, sollte die Dosierung bei einer bestehenden Nierenschädigung gesenkt werden (Stahlmann 2005). Im Falle einer bestehenden Oligurie sollte zudem der Kalium- bzw. Natriumspiegel nach einer Verabreichung der Penicillin-Salze regelmässig überprüft werden (Greene 1990).

### **6.6.4 Orale Applikation bei ruminierenden Tieren und Pferden**

Die orale Administration von Penicillinen ist bei ruminierenden Tieren und Pferden nicht indiziert, da das Abtöten der mikrobiellen Flora zu schweren gastrointestinalen Störungen führen kann (Kroker 2003).

## **6.7 Unerwünschte Wirkungen**

### **6.7.1 Lokale Nebenwirkungen**

Die intramuskuläre Verabreichung kann an der Injektionsstelle Schmerzen, eine Induration, ein Erythem oder einen sterilen Abszess hervorrufen (Keller 1995; Beckfield 1955). Bei der Anwendung hoher Dosen wurden zudem in seltenen Fällen Ulzerationen und Nekrosen beobachtet (Nayler 1962; Beckfield 1955). Zur Schmerzlinderung kann der Injektionslösung deshalb Lidocain beigegeben werden (McEvoy 1992).

Die intravenöse Applikation kann eine Phlebitis oder Thrombophlebitis verursachen (Greene 1998).

### **6.7.2 Gastrointestinaltrakt**

Die orale Anwendung von Penicillinen verändert generell die intestinale Flora und kann deshalb zu Verdauungsstörungen wie Nausea, Vomit sowie weichem Stuhl und Diarrhoe führen (Barza 1977). Diese unerwünschten Wirkungen können nicht nur nach einer oralen, sondern auch nach einer parenteralen Applikation auftreten (Stahlmann 2005). Gastrointestinale Störungen sind besonders nach einer oralen Verabreichung von Ampicillin häufig, da dieses im Darm nur ungenügend resorbiert wird und die physiologische Darmflora daher besonders schädigt (Blood 1979).

Bei kleinen Pflanzenfressern wie Meerschweinchen, Chinchilla und Hamstern wird die Darmflora durch Anwendung der verschiedenen Penicilline so stark beeinflusst, dass deren Anwendung kontraindiziert ist (siehe auch Abschnitt 6.6.1) (Wasel 2001).

### **6.7.3 Hämatopoetisches System**

Die längerfristige Administration von Penicillinen kann in seltenen Fällen eine Neutropenie verursachen, wobei dies nach einer parenteralen Verabreichung häufiger auftritt als nach einer oralen. Die Ursache ist unbekannt, man vermutet aber eine allergische Reaktion oder eine toxische, dosis-abhängige Suppression des Knochenmarkes (Walbroehl 1992). Des Weiteren können während einer Penicillin-Therapie eine Granulozytopenie, Anämie, Eosinophilie oder eine Thrombozytopenie auftreten (Wright 1999).

### **6.7.4 Hämostasestörungen**

Penicilline können die Hämostase auf verschiedene Weise beeinträchtigen. Die Verabreichung von Carbenicillin, Ticarcillin oder Piperacillin wird mit einer ADP-vermittelten Thrombozyten-Dysfunktion assoziiert (Johnsson 1977). Man vermutet die Ursache in einer Hemmung der Thrombin-Rezeptor-Bindung durch membrangebundenes Penicillin und einer Hemmung der Fibrinogenbindung an die Thrombozyten (Nakano 1987).

Penicillin G und weitere Penicilline können an die Thrombozytenmembran binden und sie dadurch irreversibel verändern. Dadurch wird die Thromboxansynthese (TXA<sub>2</sub>) gehemmt und die Entstehung von Blutungen begünstigt (Burroughs 1990).

### **6.7.5 Überempfindlichkeit**

Penicilline können allergische Reaktionen jedes Typs verursachen. Hautausschläge sind die häufigsten Manifestationen einer Penicillin-Allergie und treten in den meisten Fällen erst nach Tagen bis Wochen nach Beginn einer Therapie auf (Weinstein 1974). Die Inzidenz für eine Penicillin G-Allergie beträgt beim Menschen 5-16,5% (Saxon 1988), die Inzidenz einer Anaphylaxie 0,015-0,04% (Simmonds 1978). Bei den Haustieren scheint das Rind vermehrt von Allergien betroffen zu sein (Yeary 1975). Kreuzreaktionen mit anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika sind grundsätzlich möglich. Es wird vermutet, dass 15% aller Patienten mit einer Allergie gegen Cephalosporine auch gegen Penicilline allergisch sind (Blanca 1989). Neuere Informationen sprechen allerdings dafür, dass die Anzahl der Kreuzreaktionen deutlich tiefer ist (Pegler 2007).

Penicilline sind wegen ihres geringen Molekulargewichtes Haptene und werden nur nach kovalenter Bindung mit Makromolekülen immunologisch aktiv. Dabei handelt es sich meist um Transport-Proteine. In gebundener Form induzieren sie häufig IgE-vermittelte oder seltener T-Zell-vermittelte allergische Reaktionen (Padovan 1997). Die Sensibilisierung erfolgt nicht nur nach Kontakt mit Penicillinen, sondern auch durch Kontakt mit Penicillium-Arten in schimmeligem Heu oder durch Antigene des Pilzes Trichophyton (Suter 2000a).

Die Abbauprodukte der Penicilline weisen ein erhebliches Allergisierungspotential auf. Sie sind für die meisten allergischen Reaktionen verantwortlich (Anifantakis 1982). Die Ursache der Kreuzallergie verschiedener Penicilline liegt im gemeinsamen Kern, welcher durch die 6-Aminopenicillansäure (6-APA) gebildet wird. Durch den Abbau der 6-APA in und vor allem ausserhalb des Körpers entsteht das Penicilloylpenicillin, welches das wichtigste Allergen darstellt. Es bildet ca. 95% aller Hapten-Protein-Konjugate. Dies hat zur Folge, dass das Allergisierungspotential von Penicillin-Lösungen bei unsachgemässer Lagerung, insbesondere zu hoher Temperatur, stark erhöht wird (Levine 1966).

### **6.7.6 Blutchemie**

#### **Bilirubin**

Penicilline verdrängen das an Albumin gebundene Bilirubin und erhöhen so die Bilirubinserumkonzentration. V.a. Cloxacillin weist eine hohe Affinität zu Albumin auf; beim Menschen beträgt dessen Serumproteinbindung 92%. Diese Tatsache sollte bei der Behandlung von Neugeborenen beachtet werden (Bratlid 1976).

## **Hyperkaliämie**

Die wiederholte Verabreichung von hoch dosierten Kaliumsalzen kann zu einer Hyperkaliämie führen und so kardiale Arrhythmien hervorrufen (Debrand 1980).

### **6.7.7 Leber**

Die Verabreichung von Penicillinen kann eine Erhöhung der Leberenzyme AST und ALT verursachen. Die Häufigkeit erhöhter Transaminasen bei der Applikation von Oxacillin an Menschen ist beispielsweise mit weniger als 5% angegeben (Neu 1982). In seltenen Fällen kommt es zur Ausbildung einer hepatozellulären, cholestatischen Hepatitis oder eines hepatischen Granuloms (Thiim 2003).

### **6.7.8 ZNS**

Penicilline sind GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonisten und reduzieren den Chlorid-Einstrom in die Nervenzelle, was bei hohen Penicillin-Konzentrationen zu Krämpfen und epileptogenen Zuständen führen kann (Curtis 1972). Dabei korreliert die Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit gut mit dem Auftreten neurotoxischer Reaktionen (Schliamser 1988b). Nebst einer extrem hohen Dosierung im toxischen Bereich können eine Schädigung der Bluthirnschranke, z.B. durch einen Embolus (Wyant 1967) oder eine Meningitis, eine Niereninsuffizienz oder eine schnelle intravenöse Injektion, zu einer erhöhten Erregbarkeit führen (Kroker 2003).

## **6.8 Toxizität**

Penicilline weisen eine sehr geringe Toxizität auf. Die parenterale LD<sub>50</sub> beträgt oft mehrere Gramm Wirkstoff pro Kilo Körpergewicht. Die orale Verabreichung sehr hoher Dosen verursacht meist nur gastrointestinale Störungen (Plumb 2002).

Die Verabreichung von Penicillinen während einer Trächtigkeit ist normalerweise für den Fetus ungefährlich (Papich 1989). Es gibt aber Ausnahmen, wie beispielsweise die Applikation von Procain-Penicillin G bei trächtigen Sauen, welche einen Abort auslösen kann (Nurmio 1980).

## **6.9 Interaktionen**

### **6.9.1 Antibiotika**

#### **Antagonismus**

Penicilline sollten nicht mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika (wie zum Beispiel Tetracyclin oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da sie nur gegen wachsende Keime eine Wirkung zeigen (Zipf 1954).

## **Synergismus**

Die Kombination von Penicillinen mit den  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren Clavulansäure und Tazobactam bildet den für die Klinik wichtigsten Synergismus, wobei die Clavulansäure oft mit Amoxicillin und Tazobactam mit Piperacillin kombiniert wird. Durch die irreversible Hemmung der bakteriellen  $\beta$ -Laktamase sinkt die benötigte minimale inhibitorische Konzentration und das Wirkungsspektrum der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika kann so erheblich erweitert werden (Hunter 1980).

Des Weiteren bewirkt die Kombination von Penicillinen und Aminoglykosiden meist einen synergistischen Effekt. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, scheint es, dass die Hemmung der Zellwandsynthese durch die Penicilline den Aminoglykosiden den Zugang zu den ribosomalen Zielstrukturen erleichtert (Plumb 2002). Zudem wurde am Beispiel von Piperacillin gezeigt, dass diese Kombination die nephrotoxische Wirkung von Gentamicin vermindert, indem wahrscheinlich der Transport von Gentamicin von der peritubulären und luminalen Seite zu den Zellen gehemmt wird (Hayashi 1988).)

## **Inaktivierung**

Bei Vorliegen hoher Penicillin-Konzentrationen können antipseudomonale Penicilline mit Aminoglykosiden interagieren und diese inaktivieren (Cunha 1984). Diese Inaktivierung geschieht nur sehr langsam und ist deshalb normalerweise nicht von Bedeutung, muss aber im Falle einer schweren Nierenschädigung beachtet werden (Rolinson 1973).

### **6.9.2 Enzyminduktoren**

Wirkstoffe, welche eine Enzyminduktion bewirken, verändern die Kinetik der Isoxazolympenicilline. Dies wurde am Beispiel von Phenobarbital, Diphenylhydantoin, Chlorpromazin, Diazepam und Phenylbutazon gezeigt. Durch die längerfristige Anwendung der Enzyminduktoren werden die Isoxazolympenicilline in der Leber vermehrt durch Monooxygenasen hydroxyliert, was ein Absinken der Serumkonzentrationen und der Eliminationshalbwertszeiten bewirkt. (Couvris 1986).

### **6.9.3 Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung ("Displacers")**

In-vitro-Versuche zeigten, dass verschiedene Penicilline Thyroxin von seiner Bindungsstelle an den Plasmaproteinen verdrängen, und somit mehr  $T_4$  aktiv ist und verstoffwechselt wird. (Fukuda 1969). Bilirubin wird in ähnlicher Weise durch Penicilline aus seiner Plasmaproteinbindung verdrängt (Bratlid 1976).

Penicilline können auch selber durch verschiedene Substanzen, wie zum Beispiel Sulfonamide, verdrängt werden. Die Eiweißbindung von Cloxacillin im Humanserum, welche 94,2% beträgt, sank beispielsweise in-vitro bei der Zugabe von Sulfasymazin oder Sulfaäthylthiodiazol auf 76,6% (Scholtan 1968). Des Weiteren können verschiedene andere Wirkstoffe die Penicilline von ihrer Bindungsstelle verdrängen

und so die Konzentration des freien, aktiven Penicillins erhöhen. Beispiele dafür sind unter anderem Salicylate, Phenylbutazon, para-Aminobenzoessäure, Sulphinpyrazon und Phenytoin (Edwards 1974; Arimori 1984).

#### **6.9.4 Warfarin**

Penicilline können die Wirkung von Warfarin beeinflussen. Die gleichzeitige Verabreichung von Amoxicillin und Warfarin kann das Risiko von Blutungen erhöhen. Die Ursache dieser Interaktion ist bisher noch nicht bekannt; es wird vermutet, dass die Verminderung der Vitamin K-produzierenden Darmflora durch Amoxicillin die blutgerinnungshemmende Wirkung des Warfarins verstärkt (Davydov 2003). Andere Quellen beschreiben hingegen nach der Kombination mit Dicloxacillin eine reduzierte Wirkung des Warfarins, sowie eine deutlich verminderte Prothrombinzeit, und raten deshalb zu einer Dosiserhöhung des Warfarins (Lacey 2004; Taylor 1994).

#### **6.9.5 Wirkstoffe mit renaler tubulärer Sekretion**

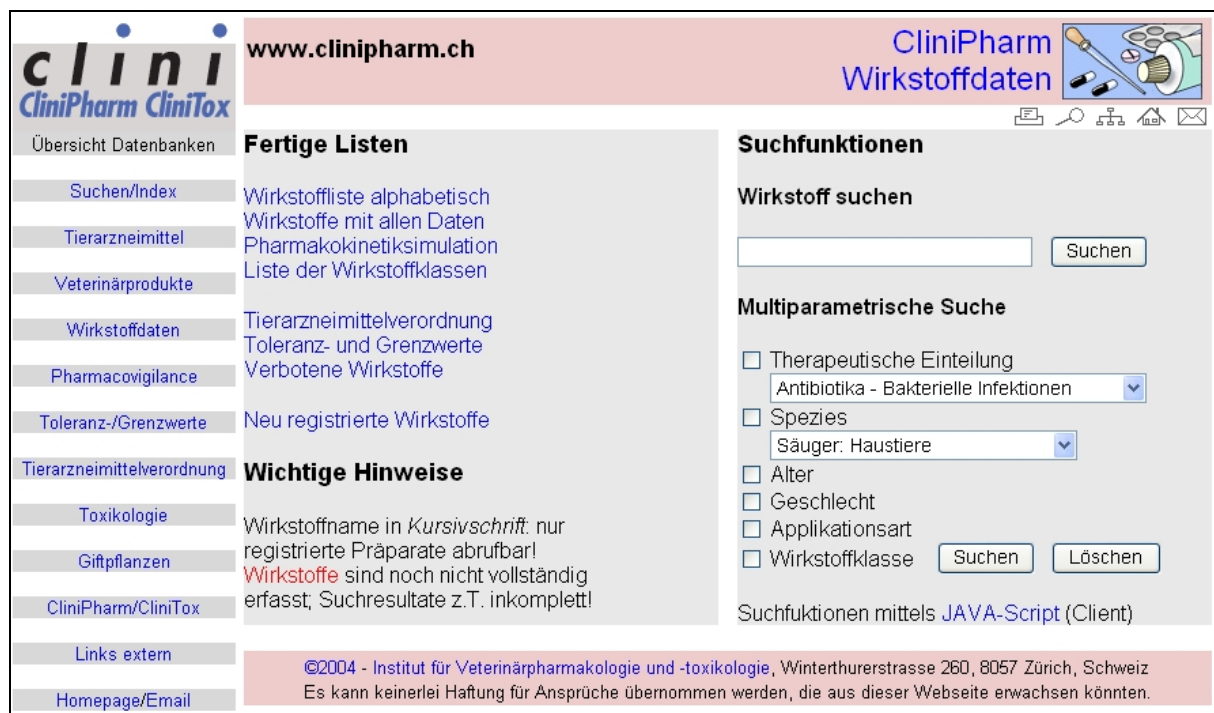
Wirkstoffe, welche der tubulären Sekretion unterliegen, beeinflussen sich in ihrer renalen Ausscheidung gegenseitig. Probenecid vermindert die tubuläre Sekretion der meisten Penicilline und verlängert so deren Eliminationshalbwertszeit (Somogyi 1996).

Vorsicht ist bei der Kombination mit Wirkstoffen geboten, welche bereits in geringen Konzentrationen toxisch sind, wie z.B. dem Zytostatikum Methotrexat (Ronchera 1993; Najjar 1998).

## 7 Resultate

### 7.1 Anwendung der Wirkstoffdatenbank

Auf der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich (<http://www.vetpharm.uzh.ch>) findet der Benutzer verschiedene Links zu Daten betreffend klinischer Pharmakologie und Toxikologie. In der Rubrik CliniPharm/CliniTox können die folgenden Teilbereiche ausgewählt werden: Wirkstoffdatenbank, Toxikologie/Giftpflanzen, Tierarzneimittelkompendium, Veterinärprodukte, Pharmakovigilance, Informationen zum Projekt und externe Links. Der Anwender gelangt nun über den LINK "Wirkstoffdaten" auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank. Diese kann auch direkt via <http://www.clinipharm.ch> aufgerufen werden.



**Abbildung 11** Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm

Es gibt nun verschiedene Möglichkeiten, die gewünschten Informationen über einen Wirkstoff zu finden. Ist der Wirkstoff bekannt, kann dieser direkt in das Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Es kann sowohl nach Synonymen als auch nach Namen der häufigsten Monopräparate gesucht werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Suche mittels vorgefertigter Listen („Wirkstoffliste alphabetisch“, „Liste der Wirkstoffklassen“) oder mittels multiparametrischer Suche. Diese ermöglicht dem Benutzer eine erweiterte Suche nach spezifischen Indikationen, Spezies, Alter und Geschlecht des Patienten, Applikationsart oder einer bestimmten Wirkstoffklasse.



### 7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der Wirkstoffname oder auch nur ein Teil davon wird in das Datenfeld „Wirkstoff suchen“ eingegeben. Durch Anklicken des Feldes „Suchen“, erscheint der gesuchte Wirkstoff, beziehungsweise eine Liste aller Wirkstoffe, welche den eingegebenen Wortteil enthalten. Im folgenden Beispiel wird nach dem Wirkstoff Oxacillin gesucht und nur der Wortteil „oxacill“ eingegeben (*Abbildung 12*). Nach dem Anklicken des Feldes „Suchen“ erscheinen folgende Substanzen: Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin (*Abbildung 13*).


The screenshot shows the CliniPharm website interface. At the top, the logo 'clini CliniPharm CliniTox' is on the left, and 'www.clinipharma.ch' is in the center. On the right, there's a 'CliniPharm Wirkstoffdaten' logo. Below the logo, there's a navigation menu on the left with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The main content area is divided into two sections: 'Fertige Listen' and 'Suchfunktionen'. The 'Suchfunktionen' section has a search bar with 'oxacill' entered and a 'Suchen' button. Below the search bar, there's a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung', 'Spezies', 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Suchfunktionen' section also includes a 'Suchfunktionen mittels JAVA-Script (Client)' link. At the bottom, there's a copyright notice: '©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

**Abbildung 12** Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von “oxacill“


The screenshot shows the CliniPharm website search results page. At the top, the logo 'clini CliniPharm CliniTox' is on the left, and 'www.clinipharma.ch' is in the center. On the right, there's a 'CliniPharm Wirkstoffdaten' logo. Below the logo, there's a navigation menu on the left with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The main content area is titled 'Suchergebnis für "oxacill"'. Below the title, there's a section 'Wirkstoffe / Inhaltsstoffe' with a list of search results: 'Cloxacillin', 'Cloxacillin = Cloxacillin-Benzathin', 'Cloxacillin = Cloxacillin-Natrium', 'Cloxacillin = Cloxacilline', 'Cloxacillin = Cloxacillinum', 'Dicloxacillin', 'Dicloxacillin = Dicloxacillin-Natrium', 'Oxacillin', 'Oxacillin = Oxacillin-Natrium', and 'Oxacillin = Oxacilline'. At the bottom, there's a copyright notice: '©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

**Abbildung 13** Suchergebnisse nach der Eingabe von “oxacill“

Durch das Anklicken des gesuchten Wirkstoffes Oxacillin gelangt man direkt auf die erste Seite des Wirkstoffeintrages Oxacillin (*Abbildung 14*).



**Oxacillin - Chemie**

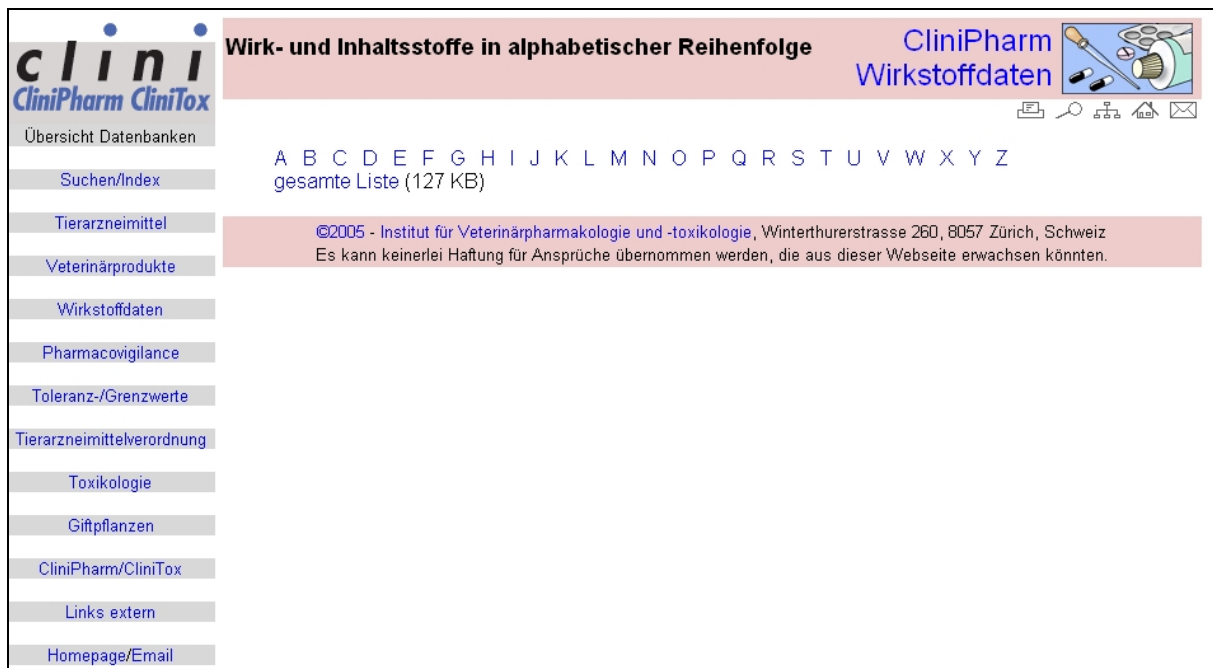
CliniPharm  
Wirkstoffdaten
 

Oxacillin	<b>Wirkstoffklasse:</b> <b>Betalaktame - Penicilline</b> <b>Synonyme:</b> <b>Oxacilline</b>
Suchen/Index	
Chemie	<b>CAS-Nummern:</b> Oxacillin = 66-79-5 Oxacillin-Natrium = 7240-38-2
Pharmakologie	
Pharmakokinetik	
Indikationen	<b>Oxacillin</b> Synonyme: 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicillin, BRL 1400, Prostaphlin Summenformel: $C_{19}H_{19}N_3O_5S$ (SIS-NLM 2006) Molekulargewicht: 435,88 (Riviere 1991a)
Dosierungen	
Kontraindikationen	<b>Oxacillin-Natrium</b> Synonyme: Oxacillin sodium, Sodium methylphenylisoxazolylpenicillin, 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl penicillin sodium Summenformel: $C_{19}H_{18}N_3O_5SNa$ (SIS-NLM 2006) Molekulargewicht: 441,43 (Auhagen 1962b)
Unerwünschte Wirk.	
Toxizität	
Interaktionen	
Rückstandsbeurteilung	
Präparate	<b>Chemische Eigenschaften</b> Oxacillin gehört zu den Penicillinase-stabilen semisynthetischen Isoxazolylpenicillinen und ist relativ saurestabil (Naumann 1963; Auhagen 1962b). Es wurde als erstes Isoxazolylpenicillin im Jahre 1961 von Doyle et al. entwickelt (Knudsen 1962). Dies erfolgte durch die Umsetzung von 6-Amino-Penicillansäure (6-APA) mit 5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-carbon-säurechlorid in einer wässrig-acetonischen Lösung (Auhagen 1962b). Oxacillin hat eine Wasserlöslichkeit von 27,8 mg/l und einen pKa von 2,72 (CambridgeSoft 2004; Hou 1971).  Oxacillin-Natrium ist ein weisses, kristallines, geruchloses Pulver. Jedes Milligramm enthält 815 - 950 µg Oxacillin und 2,8 - 3,1 Äquivalent Natrium (McEvoy 1992). Oxacillin-Natrium ist gut löslich in Wasser sowie in polaren organischen Lösungsmitteln (Auhagen 1962b).  1 Milligramm Oxacillin entspricht 1412 I.E. (Auhagen 1962b).  <b>Lagerung / Stabilität</b>  Oxacillin hat in einer 50%igen wässrigen Ethanollösung bei pH 1,3 und 35°C eine Halbwertszeit von 160 Minuten (Doyle 1961). Bei einem pH von 6 - 7 besitzt Oxacillin die höchste Stabilität (Hou 1971).

**Abbildung 14** Erste Seite des Wirkstoffeintrages Oxacillin

### 7.1.2 Suche mittels alphabetischer Wirkstoffliste

Durch Anklicken des Links "Wirkstoffliste alphabetisch" hat der Benutzer die Möglichkeit, in einer alphabetischen Auflistung die gesuchte Substanz zu finden. Er kann entweder den Anfangsbuchstabe des Wirkstoffes oder die gesamte Liste anwählen.



**Abbildung 15** Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe

### 7.1.3 Suche mittels Wirkstoffklasse

Ist die Wirkstoffklasse bekannt, so kann die Suche mit dem Link "Liste der Wirkstoffklassen" erfolgen. Es erscheinen alle Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge (*Abbildung 16*). Durch Anwählen einer Klasse erhält der Anwender eine Liste mit allen Wirkstoffen, welche der gesuchten Wirkstoffklasse angehören (*Abbildung 17*).



**Abbildung 16** Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge



**Abbildung 17** Liste der Substanzen in der Wirkstoffklasse Betalaktame - Penicilline

#### **7.1.4 Multiparametrische Suche**

Die multiparametrische Suche ermöglicht dem Benutzer ein schnelles Auffinden der Wirkstoffe nach bestimmten vorgegebenen Kriterien. Die folgenden Suchparameter können einzeln oder in Kombination definiert werden:

- Therapeutische Einteilung
- Spezies (Patient)
- Alter (Patient)
- Geschlecht (Patient)
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse

#### **Therapeutische Einteilung**

Die Penicilline, welche im Rahmen dieser Dissertation bearbeitet wurden, sind in der therapeutischen Gruppe "Antibiotika – bakterielle Infektionen" eingeteilt. Eine weitere Einteilung erfolgte innerhalb dieser Gruppe anhand der Indikationen.

- Bewegungsapparat – Gelenke
- Bewegungsapparat – Knochen
- Bewegungsapparat – Muskeln
- Gastrointestinaltrakt – Darm
- Gastrointestinaltrakt – Magen
- Gastrointestinaltrakt – Maulhöhle & Oesophagus
- Genitaltrakt und Keimdrüsen
- Haut und Hautorgane
- Herz & Gefässe
- Leber & Pankreas
- Nieren und Harntrakt
- Mastitis (Gesäuge- / Euterentzündung)
- Respirationstrakt – obere Atemwege
- Respirationstrakt – untere Atemwege
- Septikämie
- Sinnesorgane – Augen
- Sinnesorgane – Mittelohr & Innenohr
- Zentralnervensystem / Meningen
- Perioperative Prophylaxe

#### **Spezies**

Die Wirkstoffsuche kann auf verschiedene Spezies eingeschränkt werden:

- Säuger: Haustiere (Katze, Hund, Pferd, Schwein, Rind, Schaf, Ziege)

- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere (Kaninchen, Maus, Ratte, Meerschweinchen, Chinchilla, Degu, Gerbil, Hamster, Igel, Hörnchen, Frettchen und Marder, Skunk, Wildwiederkäuer, Wildschweine, Kameliden, Elefanten, Grosskatzen, Wildcaniden, Bären, Affen, Wale, Delphine und Tümmler)
- Reptilien und Amphibien (Schildkröten, Schlangen, Echsen, Amphibien)
- Vögel (Geflügel, Enten & Gänse, Tauben, Papageien & Sittiche, Sing- und Käfigvögel, Greifvögel)
- Fische und Insekten (Fische, Bienen)

In dieser Dissertation wurden die folgenden Tierarten berücksichtigt:

Katze, Hund, Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Kameliden (Lama und Alpaka), Maus, Ratte, Igel, Frettchen, Reptilien (Schildkröten, Echsen), Vögel (Geflügel, Papageien und Sittiche, Singvögel und Käfigvögel, Greifvögel) sowie Fische

### **Alter**

Es wird zwischen neonatalen Tieren, Jungtieren und adulten Tieren unterschieden.

### **Geschlecht**

Es kann nach dem weiblichen oder männlichen Geschlecht gesucht werden. Das Geschlecht ist bei den in dieser Dissertation berücksichtigten Daten jedoch nur von untergeordneter Bedeutung. Ausnahmen bilden die Wirkstoffe mit Indikationen und Dosierungsangaben betreffend des weiblichen oder männlichen Genitaltraktes, sowie des Euters.

### **Applikationsart**

Die bearbeiteten Substanzen können nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

Oral, intravenös, intramuskulär, subkutan, intrauterin, intramammär, konjunktival und topisch

### **Wirkstoffklasse**

Die Suche kann auch aufgrund der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Die bearbeiteten Substanzen wurden folgenden Klassen zugeordnet:

- Betalaktame – Penicilline
- Betalaktame – Betalaktamase-Hemmer

## 7.2 Anwendungsbeispiele

### 7.2.1 Fall 1

#### Signalement

Kuh, weiblich, 2 Jahre, Rasse Brownswiss

#### Fragestellung

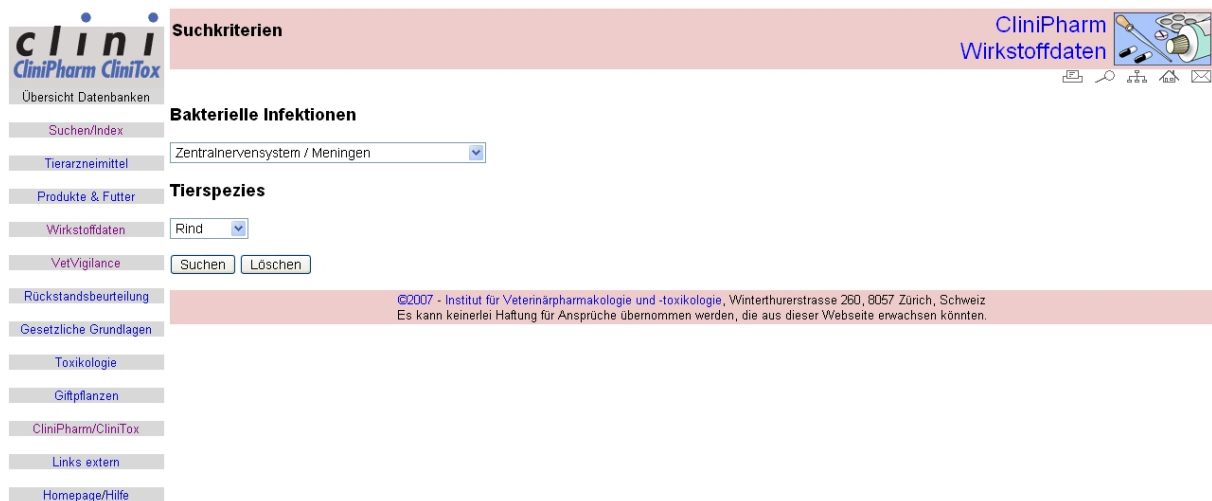
Die Kuh fiel dem Bauer aufgrund fehlender Fresslust und Apathie auf, zudem sonderte sie sich von den anderen Tieren ab. Der beigezogene Tierarzt stellt eine leichte Ataxie sowie erhöhte Temperatur und eine Dehydratation fest. Das linke Ohr hängt zur Seite hinunter, das linke Auge ist halb geschlossen und die Kuh speichelt stark. Der Tierarzt äussert den Verdacht auf eine Infektion mit dem Erreger *Listeria monocytogenes* und möchte das Tier deshalb antibiotisch behandeln. Auf der Suche nach dem geeigneten Antibiotikum gelangt er auf die Wirkstoffdatenbank des CliniPharm-Projektes.

Er öffnet die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank und sucht einen Wirkstoff mittels der multiparametrischen Suche. Zur genaueren Suche wählt er die therapeutische Einteilung "Antibiotika – Bakterielle Infektionen" und die Spezies "Säuger: Haustiere" aus.

The screenshot displays the CliniPharm Wirkstoffdatenbank website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the URL 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. The left sidebar contains a navigation menu with links such as 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Produkte & Futter', 'Wirkstoffdaten', 'VetVigilance', 'Rückstandsbeurteilung', 'Gesetzliche Grundlagen', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Hilfe'. The main content area is divided into sections: 'Fertige Listen' (listing various drug lists), 'Wichtige Hinweise' (important notes), and 'Suchfunktionen' (search functions). The 'Suchfunktionen' section includes a 'Wirkstoff suchen' field and a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for 'Therapeutische Einteilung' (selected), 'Spezies' (selected), 'Alter', 'Geschlecht', 'Applikationsart', and 'Wirkstoffklasse'. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown is set to 'Säuger: Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons. At the bottom, a footer contains copyright information: '©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz' and a disclaimer: 'Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

**Abbildung 18** Anwendung der multiparametrischen Suche

Bei den weiteren Suchkriterien wählt der Tierarzt “Zentralnervensystem / Meningen” und bei der Spezies “Rind” aus.



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox search interface. The left sidebar contains a list of navigation links: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Produkte & Futter, Wirkstoffdaten, VetVigilance, Rückstandsbeurteilung, Gesetzliche Grundlagen, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Hilfe. The main content area is titled "Suchkriterien" and includes a section for "Bakterielle Infektionen" with a dropdown menu set to "Zentralnervensystem / Meningen". Below this is a "Tierspezies" section with a dropdown menu set to "Rind". There are buttons for "Suchen" and "Löschen". At the bottom, there is a copyright notice: "©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten."

**Abbildung 19** Auswahl der Suchkriterien

Nun erscheint eine Auswahl mit Wirkstoffen, die für diese Indikation beim Rind zur Verfügung stehen.




The screenshot shows the CliniPharm CliniTox search interface with the title "Suchergebnis". The left sidebar is identical to the previous screenshot. The main content area is titled "Gefundene Einträge" and lists the following substances: Cefixim, Cefotaxim, Cefquinom, Ceftriaxon, Penicillin G, Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfadoxin, Ticarcillin, and Trimethoprim. At the bottom, there is a copyright notice: "©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten."

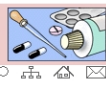
**Abbildung 20** Auswahl der möglichen Substanzen



Der Tierarzt entscheidet sich für die Anwendung von Penicillin G und wählt den Link an, um genauere Angaben über diesen Wirkstoff zu erhalten.



**Penicillin G - Chemie**

CliniPharm  
Wirkstoffdaten
 

Penicillin G  
Suchen/Index  
Chemie  
Pharmakologie  
Pharmakokinetik  
Indikationen  
Dosierungen  
Kontraindikationen  
Unerwünschte Wirk.  
Toxizität  
Interaktionen  
Rückstandsbeurteilung  
Präparate

**Wirkstoffklasse:** **Betalaktame - Penicilline**

**Synonyme:** **Benzylpenicillin; Benzylpenicilline; Penicilline G**

**CAS-Nummern:**

Penicillin G	=	61-33-6
Penicillin G-Benzathin	=	1538-09-6
Penicillin G-Kalium	=	113-98-4
Penicillin G-Natrium	=	69-57-8
Penicillin G-Procaïn	=	6130-64-9

**Natrium Penicillin G**

Synonyme: Penicillin G sodium, Penicillin G Na, Benzylpenicillin sodium, Benzylpenicillinic acid sodium salt  
 Summenformel:  $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$  (Trolldenier 1977)  
 Molekulargewicht: 356,37 (Trolldenier 1977)

**Kalium Penicillin G**

Synonyme: Penicillin G potassium, Penicillin G K, Benzylpenicillin potassium, Benzylpenicillinic acid potassium salt  
 Summenformel:  $C_{16}H_{17}N_2KO_4S$  (Trolldenier 1977)  
 Molekulargewicht: 372,5 (Trolldenier 1977)

**Procaïn-Penicillin G (Depotform)**

Synonyme: Benzylpenicillin Procaïn  
 Summenformel:  $C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$  (O'Neil 2001)  
 Molekulargewicht: 588,73 (CambridgeSoft 2004)

**Benzathin-Penicillin G (Depotform)**

Synonyme: Benzylpenicillin Benzathin, Penicillin G Benzathin, N,N'-dibenzylethylendiamin Dipenicillin G  
 Summenformel:  $C_{48}H_{56}N_6O_8S_2$  (O'Neil 2001)  
 Molekulargewicht: 909,14 (O'Neil 2001)

**Chemische Eigenschaften**

**Abbildung 21** Erste Seite des Wirkstoffeintrages Penicillin G

Durch Anklicken der Rubrik “Dosierungen” kann die empfohlene Dosis für diese Indikation sowie die Art der Applikation eingesehen werden.


 Penicillin G Suchen/Index Chemie Pharmakologie Pharmakokinetik Indikationen <b>Dosierungen</b> Kontraindikationen Unerwünschte Wirk. Toxizität Interaktionen Rückstandsbeurteilung Präparate	subkutan	- 10'000 I.E./kg alle 8 h (Baggot 1983)
	<b>Rind - Penicillin G-Procaïn</b>	
	intramammär (Kuh)	- 6'000 - 12'000 I.E./kg alle 24 h (Demuth 2005) - 10'000 - 20'000 I.E./kg alle 12 oder 24 h (Jenkins 1986b) - 300'000 I.E./Viertel alle 24 - 48 h 3-mal (Bywater 1991b) - 2 Mio. I.E./Viertel 3 × alle 12 h (Demuth 2005) - 3 Mio. I.E./Viertel 3 × alle 12 h (Demuth 2005) - initial 8 Mio. I.E./Viertel, dann 4 Mio. I.E./Viertel (Demuth 2005)
	intramuskulär	- 6'000 I.E./kg (Webb 2004) - 6'000 - 12'000 I.E./kg alle 24 h (Kroker 2003c; Demuth 2005) - 10'000 - 20'000 I.E./kg alle 12 oder 24 h (Jenkins 1986b) - 20'000 - 60'000 I.E./kg alle 24 h (Langston 1999) - 25'000 I.E./kg alle 12 - 24 h, je nach Schwere der Infektion (Prescott 1988) - 44'000 - 66'000 I.E./kg 1 × täglich (Plumb 2002) - 45'000 I.E./kg alle 24 h (Prescott 1988)  <b>Cl. haemolyticum</b> - 20'000 I.E./kg alle 12 h (Oliver 1999)  <b>Fibrinöse Pleuropneumonie</b> - 66'000 I.E./kg alle 24 h (Hjerpe 1986)  <b>Listerien-Enzephalitis</b> - 44'000 I.E./kg alle 12 h für 7 - 14 Tage, dann 22'000 I.E./kg alle 12 h. Um einen schnellen Anstieg des Blutspiegels zu erreichen, können initial 44'000 I.E. K-Penicillin G intravenös gegeben werden (Finley 1999).  <b>Tetanus: C. tetani</b> - 25'000 I.E./kg alle 12 h für 3 - 5 Tage, dann alle 24 h für weitere 5 Tage (Staempfli 1999)
	intramuskulär	<b>Mastitis aufgrund von Staph. aureus</b> - 9 Mio. I.E. Procain Penicillin G in Kombination mit 62,5 mg Amoxicillin intramammär für mindestens 3 Tage (Owens 1988)

Abbildung 22 Eintrag der Seite “Penicillin G – Dosierungen”

Unter der Rubrik „Präparate“ können alle in der Schweiz zugelassenen Mono- und Kombinationspräparate eingesehen werden (Abbildung 23).

 Penicillin G Suchen/Index Chemie Pharmakologie Pharmakokinetik Indikationen Dosierungen Kontraindikationen Unerwünschte Wirk. Toxizität Interaktionen Rückstandsbeurteilung <b>Präparate</b>	<b>Penicillin G - Präparate</b> CliniPharm Wirkstoffdaten	
	<b>Tierarzneimittel (Schweiz)</b>	
	<b>Monopräparate</b>	
	Ilcicillin® P300 ad us. vet., Injektionssuspension Mammacillin ad us. vet., Salbe in Injektoren Miliopen ad us. vet., Euterinjektor Monocillin® ad us. vet., Suspension in Injektoren Penicillin Natrium Streuli ad us. vet., kristallines Pulver (10 Mio U.I.) Procacillin® ad us. vet., Injektionssuspension	
	<b>Kombinationspräparate</b> Cobiatic® N ad us. vet., wässrige Suspension Duomycin ad us. vet., Injektor Duplocillin LA ad us. vet., Injektionssuspension Forticillin ad us. vet., Salbeninjektor Forticlox ad us. vet., Salbeninjektoren Gentamisin® ad us. vet., Suspension Gentapen ad us. vet., Euterinjektoren Gentapen ad us. vet., Suspension	

Abbildung 23 Rubrik „Präparate“ des Wirkstoffes Penicillin G

## 7.2.2 Fall 2

### Signalement

Hund, männlich, nicht kastriert, 2 Jahre, Rasse Belgischer Schäferhund

### Anamnese und klinische Untersuchung

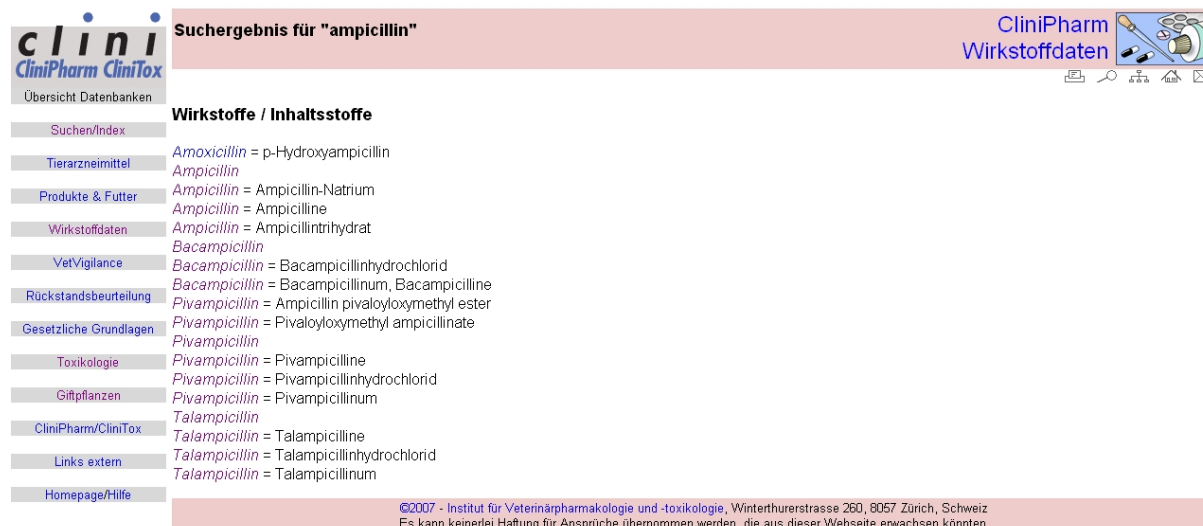
Der Besitzer bringt seinen Hund aufgrund einer oberflächlichen Verletzung am linken Vorderbein in die Praxis. Er berichtet, dass die Wunde bereits ein paar Tage alt sei und sich zusehends stärker entzündet habe. Die Tierärztin versorgt die Verletzung und verabreicht dem Tier das Breitspektrumantibiotikum Amoxicillin, welches in Tablettenform verfügbar ist und so auch vom Besitzer zu Hause weiter verabreicht werden kann. 3 Tage später bringt der Besitzer seinen Hund erneut vorbei, da die Entzündung weiter fortgeschritten ist. Die Tierärztin macht daraufhin einen Abstrich und fordert einen Erregernachweis und ein Antibiotogramm an: Als Ursache wird der Keim *Enterococcus faecalis* identifiziert, der mehrere Resistenzen, unter anderem gegen Amoxicillin, aufweist. Gegen Ampicillin ist er intermediär resistent.

Auf der Suche nach einer geeigneten antibiotischen Behandlung öffnet die Tierärztin die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (<http://www.clinipharm.ch>) und gibt den Begriff "ampicillin" ein (Abbildung 23).



Abbildung 24 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank

Die Suche mit dem Begriff "ampicillin" ergibt 5 Wirkstoffe: Amoxicillin (p-Hydroxyampicillin), Ampicillin, Bacampicillin, Pivampicillin und Talampicillin (Abbildung 24).



**clini**  
CliniPharm CliniTox  
Übersicht Datenbanken

**Suchergebnis für "ampicillin"**

CliniPharm  
Wirkstoffdaten

**Wirkstoffe / Inhaltsstoffe**

Suchen/Index	Amoxicillin = p-Hydroxyampicillin
Tierarzneimittel	Ampicillin
Produkte & Futter	Ampicillin = Ampicillin-Natrium
Wirkstoffdaten	Ampicillin = Ampicilline
VetVigilance	Ampicillin = Ampicillintrihydrat
Rückstandsbeurteilung	Bacampicillin
Gesetzliche Grundlagen	Bacampicillin = Bacampicillinhydrochlorid
Toxikologie	Bacampicillin = Bacampicillinum, Bacampicilline
Giftpflanzen	Pivampicillin = Ampicillin pivaloyloxymethyl ester
CliniPharm/CliniTox	Pivampicillin = Pivaloyloxymethyl ampicillinate
Links extern	Pivampicillin
Homepage/Hilfe	Pivampicillin = Pivampicilline
	Pivampicillin = Pivampicillinhydrochlorid
	Pivampicillin = Pivampicillinum
	Talampicillin
	Talampicillin = Talampicilline
	Talampicillin = Talampicillinhydrochlorid
	Talampicillin = Talampicillinum

©2007 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz  
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

**Abbildung 25** Resultat der Suche mit dem Begriff "ampicillin"

Durch das Anklicken des Wirkstoffes Ampicillin wird der entsprechende Eintrag der Wirkstoffdatenbank geöffnet (Abbildung 25). Auf der linken Seite sind alle anwählbaren Rubriken ersichtlich (z.B. Pharmakologie, Indikationen, Dosierungen etc.), welche die Tierärztin mit dem entsprechendem Link einsehen kann.



**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Ampicillin - Chemie**

CliniPharm  
Wirkstoffdaten

Ampicillin	Wirkstoffklasse: <b>Betalaktame - Penicilline</b>
Suchen/Index	Synonyme: <b>Ampicilline; Penbritin; α-Aminobenzylpenicillin</b>
Chemie	CAS-Nummern: Ampicillin-Natrium = 69-52-3 Ampicillinanhydridat = 69-53-4 Ampicillintrihydrat = 7177-48-2
Pharmakologie	
Pharmakokinetik	<b>Ampicillin</b>
Indikationen	Synonyme: Ampicillinanhydridat, 6-[D-(-)-α-Amino-α-phenylacetamido]-penicillansäure
Dosierungen	Summenformel: $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ (Auhagen 1962a) Molekulargewicht: 349,42 (Auhagen 1962a)
Kontraindikationen	
Unerwünschte Wirk.	<b>Ampicillintrihydrat</b>
Toxizität	Synonyme: α-Aminobenzylpenicillin trihydrate, Aminobenzylpenicillin trihydrate Summenformel: $C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$ (SIS-NLM 2006) Molekulargewicht: 403,45 (CambridgeSoft 2004)
Interaktionen	
Rückstandsbeurteilung	<b>Ampicillin-Natrium</b>
Präparate	Synonyme: 4-Thia-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylic acid, Monosodium

**Abbildung 26** Erste Seite des Wirkstoffeintrages Ampicillin

Da der nachgewiesene Keim nur eine intermediäre Sensitivität auf Ampicillin aufweist, möchte sich die Tierärztin bezüglich möglichen Kombinationen zur Wirkungssteigerung erkundigen. Sie wählt die Rubrik „Indikationen“ an (*Abbildung 26*). Hier findet sie Informationen zum antimikrobiellen Spektrum von Ampicillin. Aus den präsentierten Daten ist ersichtlich, dass eine Kombination von Ampicillin und einem Aminoglykosid eine bessere Chance zum Therapieerfolg mit sich bringt. Die Tierärztin entscheidet sich, diese Kombination anzuwenden.



**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Ampicillin - Indikationen**

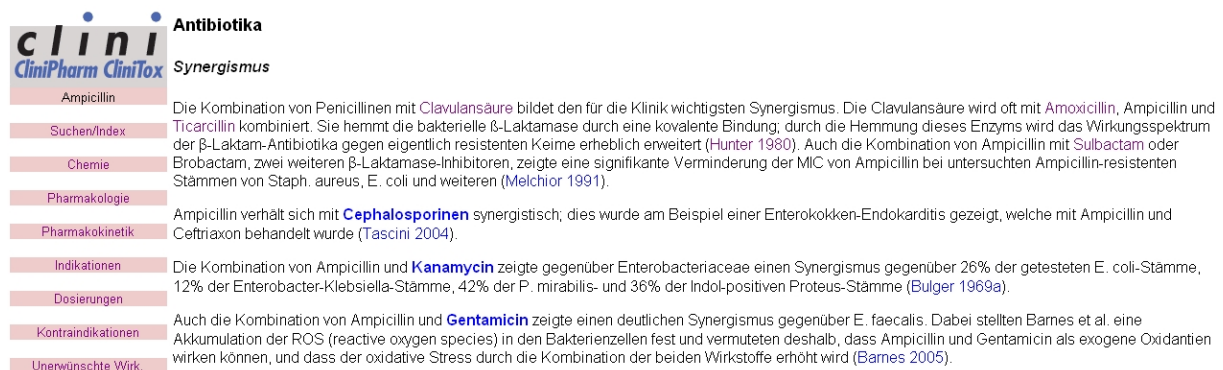
**Antimikrobielles Spektrum**

**Grampositive Bakterien**

- Actinobacillus spp. (Apley 1999; Wilson 2001a)
- Bacillus spp. (Keefe 1980a)
- Clostridium spp. (Bergan 1984b)
- Enterococcus spp. (Zylka 1962; Hariharan 2006); E. faecium ist meist resistent, deshalb wird Kombination mit einem Aminoglykosid empfohlen (Peters 2003).
- Listeria spp.; z.T. Resistenzen, Kombination mit Gentamicin empfohlen (Weingartner 1967; Poros-Gluchowska 2003; Nathwani 1993; Scheld 1979)
- Pneumococcus spp.; z.T. Resistenzen (Nathwani 1993)
- Staphylococcus spp. (Greene 1998b); unwirksam bei Penicillinase-bildenden Staphylokokken (Zylka 1962; Moroni 2006)
- Streptococcus spp. (Saslaw 1970a; Greene 1998b; Auhagen 1962a; Hariharan 2006)

**Abbildung 27** Rubrik „Indikationen“ des Wirkstoffes Ampicillin

Aus Interesse wählt die Tierärztin noch die Rubrik „Interaktionen“ an, um weitere Informationen über die kombinierte Anwendung von Ampicillin mit Aminoglykosiden zu erhalten (*Abbildung 27*). Aufgrund der vorliegenden Informationen beschliesst sie, Ampicillin mit Gentamicin zu kombinieren.



**clini**  
CliniPharm CliniTox

**Antibiotika**

**Synergismus**

**Ampicillin**

**Suchen/Index**

**Chemie**

**Pharmakologie**

**Pharmakokinetik**

**Indikationen**

**Dosierungen**

**Kontraindikationen**

**Unerwünschte Wirk.**

Die Kombination von Penicillinen mit Clavulansäure bildet den für die Klinik wichtigsten Synergismus. Die Clavulansäure wird oft mit Amoxicillin, Ampicillin und Ticarcillin kombiniert. Sie hemmt die bakterielle  $\beta$ -Laktamase durch eine kovalente Bindung; durch die Hemmung dieses Enzyms wird das Wirkungsspektrum der  $\beta$ -Laktam-Antibiotika gegen eigentlich resistenten Keime erheblich erweitert (Hunter 1980). Auch die Kombination von Ampicillin mit Sulbactam oder Broctam, zwei weiteren  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren, zeigte eine signifikante Verminderung der MIC von Ampicillin bei untersuchten Ampicillin-resistenten Stämmen von Staph. aureus, E. coli und weiteren (Melchior 1991).

Ampicillin verhält sich mit Cephalosporinen synergistisch; dies wurde am Beispiel einer Enterokokken-Endokarditis gezeigt, welche mit Ampicillin und Ceftriaxon behandelt wurde (Tascini 2004).

Die Kombination von Ampicillin und Kanamycin zeigte gegenüber Enterobacteriaceae einen Synergismus gegenüber 26% der getesteten E. coli-Stämme, 12% der Enterobacter-Klebsiella-Stämme, 42% der P. mirabilis- und 36% der Indol-positiven Proteus-Stämme (Bulger 1969a).

Auch die Kombination von Ampicillin und Gentamicin zeigte einen deutlichen Synergismus gegenüber E. faecalis. Dabei stellten Barnes et al. eine Akkumulation der ROS (reactive oxygen species) in den Bakterienzellen fest und vermuteten deshalb, dass Ampicillin und Gentamicin als exogene Oxidantien wirken können, und dass der oxidative Stress durch die Kombination der beiden Wirkstoffe erhöht wird (Barnes 2005).

**Abbildung 28** Rubrik „Interaktionen“ des Wirkstoffes Ampicillin

Durch Anklicken der Rubrik „Dosierungen“ findet die Tierärztin allgemeine und spezielle Dosierungsvorschläge, welche für die orale Applikation von Ampicillin geeignet sind (*Abbildung 28*).



**Infektion der Weichteile**

- 10 - 20 mg/kg alle 8 h für 7 Tage (Greene 1998b)

**Abbildung 29** Rubrik „Dosierungen“ des Wirkstoffes Ampicillin

Durch die Eingabe des Begriffs „Gentamicin“ auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank erscheint eine Liste aller in der Schweiz zugelassenen Mono- und Kombinationspräparate, welche Gentamicin enthalten (*Abbildung 30*).



**Gentamicin - Präparate**

CliniPharm Wirkstoffdaten

Gentamicin

Suchen/Index

**Tierarzneimittel (Schweiz)**

**Monopräparate**

- Gentamycin 4% Virbac ad us. vet., Injektionslösung
- Gentaseptin® ad us. vet., Lösung
- Gentodiar Gel ad us. vet., Gel
- Pargenta-50 ad us. vet., Injektionslösung
- Soligental ad us. vet., Augentropfen
- Vetagent® ad us. vet., Injektionslösung

**Kombinationspräparate**

- Gentamycin® ad us. vet., Suspension
- Gentapen ad us. vet., Euterinjektoren
- Gentapen ad us. vet., Suspension
- Medisan GP ad us. vet., Euterinjektoren
- Otomax® ad us. vet., Ohrentropfen
- Prevogent ad us. vet., Euterinjektor
- Tarigent® forte ad us. vet.
- Tiacil® ad us. vet., Augentropfen

Rückstandsbeurteilung

Präparate

Hinweise **Tierarzneimittelverordnung**

**Abbildung 30** Rubrik „Präparate“ des Wirkstoffes Gentamicin

## **8 Diskussion**

### **8.1 CliniPharm/CliniTox**

Mit der vorliegenden Dissertation wurde die bestehende Datenbank des Projektes CliniPharm um die Wirkstoffklasse der Penicilline erweitert.

### **8.2 Zielpublikum**

Die Informationen des Projektes CliniPharm/CliniTox sind jederzeit frei zugänglich und ermöglichen der praktizierenden Tierärztin/dem praktizierenden Tierarzt einen raschen Zugriff auf relevante pharmakologische Daten. Das System eignet sich somit als Entscheidungshilfesystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie. Die Datenbank wird in zunehmendem Masse auch von Tierbesitzerinnen und Tierbesitzern genutzt, die sich über Krankheiten und Behandlungsmöglichkeiten informieren möchten. Über die Adresse <http://www.vetpharm.uzh.ch> beziehungsweise <http://www.clinipharm.ch> ist die Datenbank jederzeit und ortsungebunden abrufbar.

### **8.3 Vorteile von CliniPharm/CliniTox**

Gegenüber konventionellen Informationssystemen wie Publikationen, Fachbüchern und Kongressen bietet die Datenbank des Projektes CliniPharm/CliniTox folgende Vorteile:

- Die Informationen sind orts- und zeitungebunden von allen interessierten Personen abrufbar.
- Die Datenbank wird laufend ausgebaut, die vorhandenen Daten ergänzt und aktualisiert.
- Über die computergestützten Suchfunktionen wird eine schnelle und gezielte Suche ermöglicht.
- Eine übersichtliche und einheitliche Darstellung erlaubt es dem Anwender, die gewünschten Informationen schnell aufzufinden.
- Verschiedene Links, welche in der Datenbank eingefügt sind, ermöglichen den Zugriff auf weitere Informationssysteme.

### **8.4 Relevanz von CliniPharm/CliniTox**

In der neuen Tierarzneimittelverordnung (TAMV), welche am 1. September 2004 in Kraft trat, wurden Regeln für die sogenannte Umwidmung definiert (TAMV, Art. 6 und 12). Dabei handelt es sich um eine „Kaskade“, welche definiert, in welcher Reihenfolge Wirkstoffe oder Präparate eingesetzt werden, wenn keine ordentlich zugelassene Alternative existiert. Durch den vermehrten Einsatz von Wirkstoffen, die für eine andere Tierart zugelassen wurden oder die Verwendung eines zugelassenen

Humanarzneimittels in der Veterinärmedizin, ist die Datenbank für die praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzte eine sehr wichtige Informationsquelle, um sich bezüglich Therapiemöglichkeiten, Dosierungen und möglichen Nebenwirkungen zu informieren bei Wirkstoffen, welche ursprünglich nicht zur Anwendung in der Veterinärmedizin gedacht waren. Des Weiteren kommt die Datenbank bei der Ausbildung der Veterinärstudentinnen und -studenten als Lehrmittel zum Einsatz.

Aufgrund der Vorteile, welche das Internet bei der Informationsbeschaffung gegenüber anderen Medien bietet, wird die Datenbank CliniPharm/CliniTox in Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnen und noch intensiver als Informations- und Arbeitsmedium genutzt werden.



## Glossar

Browser:	Software, welche HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Microsoft Internet Explorer und Mozilla Firefox.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Hypertext:	Ein Text, welcher Links zu einem anderen Text oder digitalen Informationen enthält. Ein Hypertext ist interaktiv und ermöglicht durch Klicken auf Wörter oder Bilder Zugang zu weiteren Informationen.
Internet:	Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.
Link:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.

- Paradox:** Software zur Erstellung einer Datenbank, in welcher die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens erstelltes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML- oder ein Word-Dokument erzeugt.
- WWW:** World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Benutzer benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

## 9 Literaturverzeichnis

**Abramson AL, Isenberg HD & Moon L (1978)**

Transport of antibiotics into the canine sinus. Experiments with penicillin G and erythromycin.

Arch Otolaryngol (Chicago) 104(3), pp 130-136, 1978

**Anderl JN, Franklin MJ & Stewart PS (2000)**

Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin.

Antimicrob Agents Chemother 44(7), pp 1818-1824

**Anderson HC (1954)**

Prolonged reaction to intramuscular benzathine penicillin.

Lancet 267(6849), pp 1157-1158

**Anifantakis EM (1982)**

Excretion rates of antibiotics in milk of sheep and their effect on yogurt production.

J Dairy Sci 65(3), pp 426-429

**Arimori K, Nakano M, Otagiri M & Uekama K (1984)**

Effects of penicillins on binding of phenytoin to plasma proteins in vitro and in vivo.

Biopharm Drug Dispos 5(3), pp 219-227

**Barza M (1977)**

Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics. Part 2: penicillins.

Am J Hosp Pharm 34(1), pp 57-67

**Beckfield WJ, Dervinis A, Glassman JM, Gore EM (1955)**

The toxicologic properties of penicillin V and N, N'-dibenzylethylenediamine (DBED) dipenicillin V.

Antibiot Annu 3, pp 534-539

**Blanca M, Fernandez J, Miranda A, Terrados S, Torres MJ et al (1989)**

Cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: clinical and immunologic studies.

J Allergy Clin Immunol 83, pp 381-385

**Blood DC, JA Henderson, Radostits OM, Arundel JH & Gay CC (1979)**

Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs and Horses.  
Baillière Tindall, London (UK), 1135pp

**Boothe DM (1990)**

Anaerobic infections in small animals.  
Probl Vet Med 2(2), pp 330-347

**Bratlid D & Bergan T (1976)**

Displacement of albumin-bound antimicrobial agents by bilirubin.  
Pharmacology 14(5), pp 464-472

**Briheim G & Dahlgren C (1987)**

Influence of antibiotics on formylmethionyl-leucyl-phenylalanine-induced leukocyte chemiluminescence.  
Antimicrob Agents Chemother 31(5), pp 763-767

**Budsberg SC (1990)**

Musculoskeletal infections.  
In: Infectious diseases in the dog and cat. (Greene CE, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 2. Edition, pp 555-567

**Burroughs SF & Johnson GJ (1990)**

Beta-lactam antibiotic-induced platelet dysfunction: evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin.  
Blood 75(7), pp 1473-1480

**Bush K (1998)**

Metallo-beta-lactamases: a class apart.  
Clin Infect Dis 27 Suppl 1, pp 48-53

**Chain E (1948)**

The chemistry of penicillin.  
Annu Rev Biochem 17, pp 657-704

**Clayton JP, Cole M, Elson SW, Hardy KD, Mizen LW et al (1975)**

Preparation, hydrolysis, and oral absorption of alpha-carboxy esters of carbenicillin.  
J Med Chem 18(2), pp 172-177

**Couvaris M, Galanopoulou P, Karageorgiou C, Theodosopoulos S & Varonos D (1986)**

Comparative study of the effects of some inducers with or without protein binding properties on bioavailability of isoxazolympenicillins in rats.

Eur J Drug Metab Pharmacokinet 11(3), pp 187-194

**Craven N & Anderson JC (1984)**

Phagocytosis of Staphylococcus aureus by bovine mammary gland macrophages and intracellular protection from antibiotic action in vitro and in vivo.

J Dairy Res 51(4), pp 513-523

**Cunha BA (1984)**

The use of penicillins in orthopaedic surgery.

Clin Orthop Relat Res 190, pp 36-49

**Curtis DR, Game CJ, Johnston GA, McCulloch RM & MacLachlan RM (1972)**

Convulsive action of penicillin.

Brain Res 43(1), pp 242-245

**Davidoff RA (1972)**

Penicillin and inhibition in the cat spinal cord.

Brain Res 45(2), pp 638-642

**Davydov L, Yermolnik M & Cuni LJ (2003)**

Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction.

Ann Pharmacother 37(3), pp 367-370

**Debrand M & Tsueda K (1980)**

Ventricular tachycardia due to hyperkalemia induced by potassium penicillin G overdose.

Acta Anaesthesiol Belg 31(1), 35-37

**Demuth DC (2005)**

Tierarzneimittelkompendium der Schweiz 2006/2007.

Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte, Thörishaus (CH), pp 686

**Drenkard E & Ausubel FM (2002)**

Pseudomonas biofilm formation and antibiotic resistance are linked to phenotypic variation.

Nature 416(6882), pp 740-743

**Edwards IR & Bleehen SS (1974)**

Drug interaction. 3.

Br J Dermatol 90(1), pp 117-121

**Egen H & Ernst H (1995)**

Chinchilla

In: Krankheiten der Heimtiere (K Gabrisch & P Zwart, eds), Schlütersche Verlagsanstalt und Druckerei, Hannover (D), pp 173-196

**Fenner WR (1998)**

Central nervous system infections.

In: Infectious diseases of the dog and cat. (Greene CE, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 2. Edition, pp 647-657

**Ferguson DC & Lappin MR (1992)**

Antimicrobial Therapy.

In: Small Animal Medical Therapeutics (MD Lorenz, LM Cornelius & DC Ferguson, eds), JB Lippincott Company, Philadelphia (USA), pp 457-478

**Few (1952)**

Reaction of penicillin with the staphylococcal cell wall.

Nature 169(4294), pp 283-284

**Fichtl B, Eichelbaum M & Schwab M (2005)**

Wirkungen des Organismus auf Pharmaka: allgemeine Pharmakokinetik.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds)

Urban & Fischer, München (D), pp 36-64

**Finley MR & Dennis SM (1999)**

Listeriosis (Circling Disease, Silage Sickness).

In: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (JL Howard, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition, pp 396-400

**Fleming A (1929)**

On the antibacterial action of cultures of penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae.

Br J Exp Pathol 10, pp 226-236

**Fukuda H, Yamada T & Shichijo K (1969)**

Effects of synthetic penicillin and cephalosporin on thyroxine-plasma protein interaction in the rat.

Arch Int Pharmacodyn Ther 182(1), pp 161-170

**Fuller E, Elmer C, Nattress F, Ellis R & Horne G et al (2005)**

Beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus* cells that do not require a cell wall for integrity.

Antimicrob Agents Chemother 49(12), pp 5075-5080

**Greene CE & Watson ADJ (1998)**

Antimicrobial drug formulary.

In: Infectious diseases of the dog and cat. (Greene CE, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 2. Edition, pp 790-921

**Greene CE & Watson ADJ (1990)**

Antibacterial chemotherapy.

In: Infectious diseases in the dog and cat. (Greene CE, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 2. Edition, pp 185-204

**Gunther MR, Mao J & Cohen MS (1993)**

Oxidant-scavenging activities of ampicillin and sulbactam and their effects on neutrophil functions.

Antimicrob Agents Chemother 37(5), pp 950-956

**Guo H, Lai L, Butchbach ME, Stockinger MP, Shan X et al (2003)**

Increased expression of the glial glutamate transporter EAAT2 modulates excitotoxicity and delays the onset but not the outcome of ALS in mice.

Hum Mol Genet 12(19), pp 2519-2532

**Hackbarth CJ & Chambers HF (1993)**

blaI and blaR1 regulate beta-lactamase and PBP 2a production in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Antimicrob Agents Chemother 37(5), pp 1144-1149

**Hanberger H, Nilsson LE, Nilsson M & Maller R (1991)**

Post-antibiotic effect of beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10: 927-934, 1991

**Hanberger H (1992)**

Pharmacodynamic effects of antibiotics. Studies on bacterial morphology, initial killing, postantibiotic effect and effective regrowth time.

Scand J Infect Dis Suppl 81, pp 1-52

**Harris DR Jr. (1970)**

The new penicillins and cephalosporins.

Adv Pediatr 17, pp 227-315

**Harvey RG & Hunter PA (1999)**

The properties and use of penicillins in the veterinary field, with special reference to skin infections in dogs and cats.

Vet Dermatol 10, pp 177-186

**Hauschild T & Wojcik A (2007)**

Species distribution and properties of staphylococci from canine dermatitis.

Res Vet Sci 82(1), pp 1-6

**Hayashi T, Watanabe Y, Kumano K, Kitayama R, Yasuda T et al (1988)**

Protective effect of piperacillin against nephrotoxicity of cephaloridine and gentamicin in animals.

Antimicrob Agents Chemother 32(6), pp 912-918

**Hobby GL, Meyer K & Chafee E (1942)**

Observations on the mechanism of action of penicillin.

Proc Soc Exp Biol Med 50, pp 281

**Hou JP & Poole JW (1971)**

Beta-lactam antibiotics: their physicochemical properties and biological activities in relation to structure.

J Pharm Sci 60(4), pp 503-532

**Hunter PA, Coleman K, Fisher J & Taylor D (1980)**

In-vitro synergistic properties of clavulanic-acid with ampicillin amoxicillin and ticarcillin.

J Antimicrob Chemother 6, pp 455-470

**Jakob T, Wright GG, Robinson K & Meyerhoff WL (1995)**

Ototoxicity of topical ticarcillin and clavulanic acid in the chinchilla.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 121(1), pp 39-43



**Johnsson H & Niklasson PM (1977)**

Effects of some antibiotics on platelet function in vitro and in vivo.  
Thromb Res 11, pp 237-251

**Keefe TJ & Christie GJ (1973)**

Sodium dicloxacillin monohydrate: an anti-staphylococcus antibiotic.  
Vet Med Small Anim Clin 15(1), pp 904-908

**Keen PM (1965)**

The binding of three penicillins in the plasma of several mammalian species as studied by ultrafiltration at body temperature.  
Br J Pharmacol Chemother 25(2), pp 507-514

**Keller WC & Bataller N (1995)**

Adverse Drug Reactions.  
In: Kirk's Current Veterinary Therapy XII - Small Animal Practice (JD Bonagura, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 12. Edition, pp 239-242

**Kenny MT, Balistreri FH & Torney HL (1992)**

beta-Lactam antibiotic modulation of murine neutrophil cytokinesis.  
Immunopharmacol Immunotoxicol 14(4), pp 797-811

**Killian H (1951)**

Depot penicillin, penicillin blood level, mechanism of penicillin distribution and absorption.  
Arzneimittelforschung 1(3), pp 107-115

**Knusden ET, Rolinson GN & Sutherland R (1967)**

Carbenicillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*.  
Br Med J 3(5557): 75-78, 1967

**Kroker R (2003)**

Pharmaka zur Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen.  
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren (W Löscher, FR Ungemach & R Kroker, eds), Parey Buchverlag, im Blackwell Verlag GmbH, 10707 Berlin (D), 6. Edition, pp 208-247

**Lacey CS (2004)**

Interaction of dicloxacillin with warfarin.  
Ann Pharmacother 38(5), pp 898

**Langston VC (1999)**

Antimicrobial use in food animals.

In: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (JL Howard, ed)  
WB Saunders Company, Philadelphia (USA), pp 17-33

**LeCouteur RA & Grandy JL (2000)**

Diseases of the spinal cord.

In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume I (SJ Ettinger & EC Feldman, eds), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 6. Edition, pp 842-886

**Levine BB (1966)**

Immunochemical mechanisms of drug allergy.

Annu Rev Med 17, pp 23-38

**Li XZ, Ma D, Livermore DM & Nikaido H (1994)**

Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: active efflux as a contributing factor to beta-lactam resistance.

Antimicrob Agents Chemother 38(8), pp 1742-1752

**Li YH, Tanno M, Itoh T & Yamada H (1999)**

Role of the monocarboxylic acid transport system in the intestinal absorption of an orally active beta-lactam prodrug: carindacillin as a model.

Int J Pharm 191(2), pp 151-159

**Lithander A & Lithander B (1964)**

The passage of parenteral penicillin into the cerebrospinal fluid in bacterial meningitis of varying genesis: an experimental investigation on rabbits.

Acta Pathol Microbiol Scand 61, pp 597-604

**Lloyd DH, Carlotti DN, Koch HJ & Van den Broek AH (1997)**

Treatment of canine pyoderma with co-amoxycylav: a comparison of two dose rates.

Vet Rec 141(17), pp 439-441

**Maddison JE & Watson ADJ (2002)**

Antibacterial drugs.

In: Small Animal Clinical Pharmacology (JE Maddison, SW Page & D Church, eds), WB Saunders, London (UK), pp 115-149

**Mah TF & O'Toole GA (2001)**

Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents.

Trends Microbiol 9(1), pp 34-39

**Mattie H (1978)**

A mathematical description of short-term effects of beta-lactam antibiotics on bacterial growth in vitro.

Curr Microbiol 1, pp 105-109

**McEvoy GK (1992)**

AHFS Drug Information.

American Society of Hospital Pharmacists Inc, Bethesda (USA); 2363 pp

**Mössner G, Maurer H & Meisel C (1965)**

Ein neues halbsynthetisches Penicillin der Isoxazolyl-Reihe (Dicloxacillin) und seine klinische Anwendung.

Arzneimittelforschung 15(4), pp 344-348

**Musser JM & Anderson KL (2001)**

Bioavailability and disposition of sodium and procaine penicillin G (benzylpenicillin) administered orally with milk to calves.

J Vet Pharmacol Ther 24(3), pp 161-169, 2001

**Najjar TA, Abou-Auda HS & Ghilzai NM (1998)**

Influence of piperacillin on the pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate.

Cancer Chemother Pharmacol 42(5), pp 423-428

**Nakano T, Terawaki A & Arita H (1987)**

Influence of beta-lactam antibiotics on platelets. II. In vitro effects of some beta-lactam antibiotics on the biochemical responses of rat platelets.

J Pharmacobiodyn 10(8), pp 408-420

**Nathwani D & Wood MJ (1993)**

Penicillins. A current review of their clinical pharmacology and therapeutic use.

Drugs 45(6), pp 866-894

**Nayler JHC (1962)**

Chemistry, toxicology, pharmacology and microbiology of a new acid-stable penicillin, resistant to penicillinase (BRL. 1621).

Nature 195, pp 1264

**Neu HC (1982)**

Antistaphylococcal penicillins.

Med Clin North Am 66(1), pp 51-60

**Neu HC (1987)**

Penicillin-binding proteins and beta-lactamases: their effects on the use of cephalosporins and other new beta -lactams.

Curr Clin Top Infect Dis 8, pp 37-61

**Nikaido H, Rosenberg EY & Foulds J (1983)**

Porin channels in Escherichia coli: studies with beta-lactams in intact cells.

J Bacteriol 153(1), pp 232-240

**Nikaido H (1998)**

Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux.

Science 264(5157), pp 382-388

**Nitzan Y, Deutsch EB & Pechatnikov I (2002)**

Diffusion of beta-lactam antibiotics through oligomeric or monomeric porin channels of some gram-negative bacteria.

Curr Microbiol 45(6), pp: 446-455

**Nurmio P & Schulman A (1980)**

Penicillin G procaine: a possible cause of embryonic death in swine.

Vet Rec 106(5), pp 97-98

**O'Grady FW (1982)**

Twenty-one years of beating beta-lactamases.

Br Med J (Clin Res Ed) 284(6313), pp 369-370

**Oliver SP, Lewis MJ, Gillespie BE & Dowlen HH (1992)**

Influence of prepartum antibiotic therapy on intramammary infections in primigravid heifers during early lactation.

J Dairy Sci 75(2), pp 406-414

**Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG & Read RR (2002)**

Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics.

Can J Vet Res 66(2), pp 86-92

**Ottonello L, Dallegri F, Dapino P, Pastorino G & Sacchetti C (1991)**

Cytoprotection against neutrophil-delivered oxidant attack by antibiotics.

Biochem Pharmacol 42(12), pp 2317-2321

**Owens WE, Watts JL, Boddie RL & Nickerson SC: (1988)**

Antibiotic treatment of mastitis: comparison of intramammary and intramuscular plus intramuscular therapies.

J Dairy Sci 71(11), pp 3143-3147

**Padovan E, Bauer T, Tongio MM, Kalbacher H & Weltzien HU (1997)**

Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy.

Eur J Immunol 27(6), pp 1303-1307

**Papich MG (1996)**

Effects of drugs on pregnancy.

In: Current Veterinary Therapy X, Small Animal Practice (RW Kirk & JD Bonagura, eds), WB Saunders Co, Philadelphia (USA), 10. Edition, pp 1291-1299

Proton-dependent multidrug efflux systems.

Microbiol Rev 60(4), pp 575-608

**Pegler S & Healy B (2007)**

In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections.

BMJ 335, pp991

**Pijpers A, Van Klingerden B, Schoevers EJ, Verheijden JH & Van Miert AS (1989)**

In vitro activity of five tetracyclines and some other antimicrobial agents against four porcine respiratory tract pathogens.

J Vet Pharmacol Ther 12(3), pp 267-276

**Plumb DC (2002)**

Veterinary Drug Handbook.

PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota (USA), pp 960

**Prescott JF & Baggot JD (1988)**

Antimicrobial therapy in veterinary medicine.

Blackwell Scientific Publications, Boston (USA), 367 pp

**Rolinson GN & Stevens S (1961)**

Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, "Penbritin".

Br Med J 2(5246), pp 191-196

**Rolinson GN & Sutherland R (1973)**

Semisynthetic penicillins.

Adv Pharmacol Chemother 11, pp 151-220

**Rolinson GN & Geddes AM (2007)**

The 50th anniversary of the discovery of 6-aminopenicillanic acid (6-APA).  
Int J Antimicrob Agents 29(1), pp 3-8

**Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jimenez NV & Pla JM (1993)**

Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxycillin.  
Ther Drug Monit 15(5), pp 375-379

**Rosin H & Henschler D (1998)**

Antibiotika und Chemotherapeutika.  
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (W Forth, ed), 7. Auflage Nachdruck  
Spektrum akademischer Verlag, Heidelberg (BRD), pp 677-787

**Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH et al (2005)**

Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression.  
Nature 433(7021), pp 73-77

**Rubinstein E & Lang R (1992)**

Once-a-day beta-lactam antibiotic administration.  
J Clin Pharmacol 32(8), pp 711-715

**Ryrfeldt A (1973)**

Biliary excretion of some penicillins, quaternary ammonium compounds and tertiary amines, including aspects on mechanisms for their excretion.  
Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 32 Suppl 3: 1-23, 1973

**Saxon A (1988)**

Antibiotic choices for the penicillin-allergic patient.  
Postgrad Med 83(4), pp 135-148

**Schliamser SE, Bolander H, Kourtopoulos H, Sigaard J & Norrby SR (1988a)**

Neurotoxicity of benzylpenicillin in experimental Escherichia coli meningitis.  
J Antimicrob Chemother 22(4), pp 521-528

**Schliamser SE, Bolander H, Kourtopoulos H & Norrby SR (1988b)**

Neurotoxicity of benzylpenicillin: correlation to concentrations in serum, cerebrospinal fluid and brain tissue fluid in rabbits.

J Antimicrob Chemother 21(3), pp 365-372

**Scholtan W (1968)**

Die Bindung der Penicilline an die Eiweisskörper des Plasmas und der Gewebsflüssigkeit.

Antibiot Chemother 14, pp 53-93

**Secko D (2005)**

Antibiotics that protect the brain.

CMAJ 172(4), pp 467-468

**Serieys F, Raquet Y, Goby L, Schmidt H & Friton G (2005)**

Comparative efficacy of local and systemic antibiotic treatment in lactating cows with clinical mastitis.

J Dairy Sci 88(1), pp 93-99

**Sheehan JC (1967))**

The chemistry of synthetic and semisynthetic penicillins.

Ann N Y Acad Sci 145(2), pp 216-223

**Shimizu T (1974)**

Studies on protein binding of cefazolin and other antibiotics.

Jpn J Antibiot 27(3), pp 296-301

**Simmonds J, Hodges S, Nicol F & Barnett D (1978)**

Anaphylaxis after oral penicillin.

Br Med J 2(6149), pp 1404

**Sjovall J, Huitfeldt B, Magni L & Nord CE**

Effects of beta-lactam prodrugs on human intestinal microflora.

Scand J Infect Dis Suppl 49, pp 73-84

**Staempfli H & Oliver O (1999)**

Tetanus, Botulism and Blackleg.

In: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (JL Howard, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition, pp 383-386

**Somogyi A (1996)**

Renal transport of drugs: specificity and molecular mechanisms.

Clin Exp Pharmacol Physiol 23(10-11), pp 986-989

**Suter PF (2000a)**

Infektionskrankheiten.

In: Praktikum der Hundeklinik (HG Niemand & PF Suter, eds), Parey, Berlin (D), 8. Edition, pp 203-242

**Suter PF (2000b)**

Respirationserkrankungen.

In: Praktikum der Hundeklinik (HG Niemand & PF Suter, eds), Parey, Berlin (D), pp 339-389

**Stahlmann R & Lode H (2005)**

Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie.

In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (K Aktories, U Förstermann, F Hofmann & K Starke, eds)  
Urban & Fischer, München (D) 9, pp 784-902

**Taylor AT, Pritchard DC, GToldstein AO & Fletcher JL (1994)**

Continuation of warfarin-nafcillin interaction during dicloxacillin therapy.

J Fam Pract 39(2), pp 182-185

**Thijssen HH (1978)**

Physico-chemical properties of the active metabolites of the isoxazolympenicillins as deduced from their chromatographic behaviour.

Arzneimittelforschung 28(7), pp 1065-1067

**Thiim M & Friedman LS (2003)**

Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals.

Clin Liver Dis 7(2), pp 381-399

**Tipper DJ & Strominger JL (1965)**

Mechanism of action of penicillins: a proposal based on their structural similarity to acyl-D-alanyl-D-alanine.

Proc Natl Acad Sci USA 54(4), pp 1133-1141

**Tompsett R, Shultz S & McDermott W (1974)**

The Relation of Protein Binding to the Pharmacology and Antibacterial Activity of Penicillins X, G, Dihydro F, and K.



J Bacteriol 53(5), pp 581-595

**Trolldenier (1977)**

Antibiotika in der Veterinärmedizin.

VEB Fischer Verlag, Jena (D), 284 pp 1977

**Tsai YH, Williams EB, Hirth RS & Price K e (1975)**

Pneumococcal meningitis – therapeutic studies in mice.

Chemotherapy (Basel) 21(6), pp 342-357

**Tsuji A, Yoshikawa T, Nishide K, Minami H & Kimura M et al (1983)**

Physiologically based pharmacokinetic model for beta-lactam antibiotics I: Tissue distribution and elimination in rats.

J Pharm Sci 72(11), pp 1239-1252

**Tuomanen E (1986)**

Newly made enzymes determine ongoing cell wall synthesis and the antibacterial effects of cell wall synthesis inhibitors.

J Bacteriol 167(2), pp 535-543

**Ueo K, Fukuoka Y, Hayashi T, Yasuda T, Taki H et al (1977)**

In vitro and in vivo antibacterial activity of T-1220, a new semisynthetic penicillin.

Antimicrob Agents Chemother 12(4), pp455-460

**Vaden SL & Papich M (1995)**

Empiric Antibiotic Therapy.

In: Kirk's Current Veterinary Therapy XII - Small Animal Practice (JD Bonagura, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 12. Edition, pp 276-280

**Vaden SI & Riviere JE (2001)**

Penicillins and related Betalactamantibiotics.

In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics (HR Adams, ed)

Iowa State University Press, Ames (USA), pp 818-827

**Walbroehl GS & John PG (1992)**

Antibiotic-associated neutropenia.

Am Fam Physician 45(5), pp 2237-2241

**Walker RD (1999)**

Actinobacillosis.

In: Current Veterinary Therapy 4. Food Animal Practice (JL Howard, ed), WB Saunders Company, Philadelphia (USA), 4. Edition, pp 348-349

**Warren GH (1965)**

The prognostic significance of penicillin serum levels and protein binding in clinical medicine. A review of current studies.

Chemotherapia (Basel) 10(6), pp 339-358

**Wasel E (2001)**

Goldhamster.

In: Krankheiten der Heimtiere (K Gabrisch & P Zwart, eds), Schlütersche & Co, Hannover (D) 5, pp 81-100

**Weinstein L (1970)**

The penicillins.

In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (AG Gilman & LS Goodman, eds), The Macmillan Company, New York (USA), pp 1204-1241

**Weinstein L & Weinstein AJ (1974)**

The pathophysiology and pathoanatomy of reactions to antimicrobial agents.

Adv Intern Med 19, pp 109-134

**Williamson R & Tomasz A (1985)**

Inhibition of cell wall synthesis and acylation of the penicillin binding proteins during prolonged exposure of growing *Streptococcus pneumoniae* to benzylpenicillin.

Eur J Biochem 151, pp 475-483

**Wright AJ (1999)**

The penicillins.

Mayo Clin Proc 74(3), pp 290-307

**Wyant JD & Dobell AR (1967)**

Epileptogenic threshold of parenteral penicillin in dogs.

J Thorac Cardiovasc Surg 54(4), pp 579-581

**Yan S, Bohach GA & Stevens DL (1994)**

Persistent acylation of high-molecular-weight penicillin-binding proteins by penicillin induces the postantibiotic effect in *Streptococcus pyogenes*.

J Infect Dis 170(3), pp 609-614

**Yeary RA (1975)**

Systemic toxic effects of chemotherapeutic agents in domestic animals.

Vet Clin North Am 5(1), pp 51-69

**Zipf HF & Halbeisen T (1954)**

Bacteriostatic and bactericidal effect of combined antibiotics in vitro.

Arzneimittelforschung 4(8), pp 463-467

**Zygmunt DJ, Stratton CW & Kernodle DS (1992)**

Characterization of four beta-lactamases produced by Staphylococcus aureus.

Antimicrob Agents Chemother 36(2), pp 440-445

## 10 Dankesadressen

Ich möchte all jenen Personen danken, die am Gelingen meiner Doktorarbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich meinen Dank an die folgenden Personen richten:

Herrn Prof. Dr. Felix R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. Max M. Wittenbrink für die Durchsicht des Manuskriptes und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. Daniel Ch. Demuth und Herrn Dr. Cedric R. Müntener kompetente Unterstützung und Betreuung bei meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Frau Dr. Jacqueline Kupper für die hilfsbereite Unterstützung bei Fragen aller Art.

Alexandra Popp für die Hilfe beim Layout des Textes.

Ein besonderen Dank geht an meine Familie sowie die Familie Meyer-Niederhäuser, insbesondere Sebastian Meyer, sowie meine Freunde, die mich auf meinem Weg immer unterstützt haben.

## Curriculum Vitae

Name	Ursina Simone Haltinner
Geburtsdatum	10. Juli 1979
Geburtsort	Muri (AG)
Nationalität	Schweiz
Heimatort	Eichberg (SG)

1986 – 1991	Primarschule Boswil (AG)
-------------	--------------------------

1991 – 1995	Bezirksschule Muri (AG)
-------------	-------------------------

1995 – 1999	Kantonsschule Wohlen (AG), Matura Typ B
-------------	---

1999 – 2005	Studium der Veterinärmedizin, Universität Zürich
-------------	--

2006 – 2007	Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich
-------------	--